

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 10 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 10 microgramas de darbepoetina alfa em 0,4 ml (25 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica ótima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica ótima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6.2 mmol/l) e 12 g/dl (7.5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7.5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva.

O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver Secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (e.g. angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estadios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para controlo da anemia em doentes com cancro. A decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa avaliação da relação risco-benefício com a participação do doente que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Edema
	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C) .
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 10 µg de Nespo em 0,4 ml (25 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/001 – Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/002 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/033 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 15 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 15 microgramas de darbepoetina alfa em 0,375 ml (40 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estadios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa avaliação da relação risco/benefício com a participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os

factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam, reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Edema
	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombooses e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 μ g/kg, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 15 µg de Nespo em 0,375 ml (40 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/003 — Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/004 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/034 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006 8 de Junho de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 20 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 20 microgramas de darbepoetina alfa em 0,5 ml (40 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa avaliação da relação risco/benefício com a

participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro do pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 20 µg de Nespo em 0,5 ml (40 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/005 – Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/006 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/035 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 30 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 30 microgramas de darbepoetina alfa em 0,3 ml (100 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estadios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa avaliação da relação risco/benefício com a participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os

factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1356 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 30 µg de Nespo em 0,3 ml (100 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/007 – – Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/008 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/036 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 40 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 40 microgramas de darbepoetina alfa em 0,4 ml (100 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica ótima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica ótima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a

hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6.2 mmol/l) e 12 g/dl (7.5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7.5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva.

O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estadios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa avaliação da relação risco/benefício com a participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafiláticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 40 µg de Nespo em 0,4 ml (100 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/009 — Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/010 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/037 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 50 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 50 microgramas de darbepoetina alfa em 0,5 ml (100 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estadios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem

ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos raros de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 50 µg de Nespo em 0,5 ml (100 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/011 – 012 – Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/012 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/038 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 60 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 60 microgramas de darbepoetina alfa em 0,3 ml (200 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estadios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem

ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos raros de reacções alérgicas potencialmente graves incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 60 µg de Nespo em 0,3 ml (200 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/013 - Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/014 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/039 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 80 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 80 microgramas de darbepoetina alfa em 0,4 ml (200 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 80 µg de Nespo em 0,4 ml (200 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/015 - Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/016 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/040 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 100 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 100 microgramas de darbepoetina alfa em 0,5 ml (200 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar

eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 100 µg de Nespo em 0,5 ml (200 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/017 – Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/018 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/041 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 130 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 130 microgramas de darbepoetina alfa em 0,65 ml (200 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estadios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa avaliação da relação risco/benefício com a participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadió; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 130 µg de Nespo em 0,65 ml (200 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/069 – Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/070 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/071 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 150 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 150 microgramas de darbepoetina alfa em 0,3 ml (500 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidular por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 150 µg de Nespo em 0,3 ml (500 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/019 - Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/020 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/042 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 300 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 300 microgramas de darbepoetina alfa em 0,6 ml (500 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 μ g/kg, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 300 µg de Nespo em 0,6 ml (500 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/021 - Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/022 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/043 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 500 microgramas, solução injectável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 500 microgramas de darbepoetina alfa em 1 ml (500 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em seringa pré-cheia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estadios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar

eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

um período até 4 meses.

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a seringa do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo uma ou quatro seringas pré-cheias de uma solução injectável com 500 µg de Nespo em 1 ml (500 µg/ml).

As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

As seringas pré-cheias são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por seringa pré-cheia. Qualquer resto do medicamento que permaneça na seringa pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção e injecte lentamente para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/031 - Embalagem blister 1 seringa
EU/1/01/184/033 – Embalagem blister 4 seringas
EU/1/01/184/044 – Embalagem não blister 1 seringa

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 15 microgramas, solução injectável em frascos para injectáveis.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém 15 microgramas de darbepoetina alfa em 1 ml (15 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em frasco para injectáveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser

comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 µg/kg, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa

administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, o Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade, Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirado o frasco do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), este deve ser utilizado nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo um ou quatro frascos para injectáveis com tampa(s) de borracha com uma solução injectável com 15 µg de Nespo em 1 ml (15 µg/ml).

O frasco para injectáveis é feito de vidro tipo I com uma tampa de borracha revestida com polímeros fluorados.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais do que uma dose por frasco para injectáveis. Qualquer resto de medicamento que permaneça no frasco para injectáveis deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar o frasco para injectáveis do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção de forma a evitar desconforto nos locais da injeção.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/023 – Embalagem 1 frasco
EU/1/01/184/024 – Embalagem 4 frascos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 25 microgramas, solução injectável em frascos para injectáveis.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém 25 microgramas de darbepoetina alfa em 1 ml (25 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em frasco para injectáveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica ótima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica ótima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a

hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6.2 mmol/l) e 12 g/dl (7.5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7.5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva.

O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estadios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa avaliação da relação risco/benefício com a participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam, reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 μ g/kg, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, o Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade, Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o recipiente dentro da embalagem de cartão para proteger da luz

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirado o frasco do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), este deve ser utilizado nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo um ou quatro frascos para injectáveis com tampa(s) de borracha com uma solução injectável com 25 µg de Nespo em 1 ml (25 µg/ml).

O frasco para injectáveis é feito de vidro tipo I com uma tampa de borracha revestida com polímeros fluorados.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais do que uma dose por frasco para injectáveis. Qualquer resto de medicamento que permaneça no frasco para injectáveis deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar o frasco para injectáveis do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção de forma a evitar desconforto nos locais da injeção.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/025 – Embalagem 1 frasco
EU/1/01/184/026 – Embalagem 4 frascos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 40 microgramas, solução injectável em frascos para injectáveis.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém 40 microgramas de darbepoetina alfa em 1 ml (40 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em frasco para injectáveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 μ g/kg, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, o Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidular por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade, Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem de cartão para proteger da luz

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirado o frasco do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), este deve ser utilizado nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo um ou quatro frascos para injectáveis com tampa(s) de borracha com uma solução injectável com 40 µg de Nespo em 1 ml (40 µg/ml).

O frasco para injectáveis é feito de vidro tipo I com uma tampa de borracha revestida com polímeros fluorados.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais do que uma dose por frasco para injectáveis. Qualquer resto de medicamento que permaneça no frasco para injectáveis deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar o frasco para injectáveis do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção de forma a evitar desconforto nos locais da injeção.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/027 – Embalagem 1 frasco
EU/1/01/184/028 – Embalagem 4 frascos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 60 microgramas, solução injectável em frascos para injectáveis.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém 60 microgramas de darbepoetina alfa em 1 ml (60 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em frasco para injectáveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

aceso a trombozes vasculares, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafiláticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, por via subcutânea, em doses entre 0,6 e 2,1 μ g/kg, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à cinética de

absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica.

Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo farmacocinético em doentes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 µg/kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea a cada três semanas, em combinação com a quimioterapia, permitiu a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida média (DP) de eliminação foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, o Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade, Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o recipiente dentro da embalagem de cartão para proteger da luz

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada o frasco do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), este deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo um ou quatro frascos para injectáveis com tampa(s) de borracha com uma solução injectável com 60 µg de Nespo em 1 ml (60 µg/ml).

O frasco para injectáveis é feito de vidro tipo I com uma tampa de borracha revestida com polímeros fluorados.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais do que uma dose por frasco para injectáveis. Qualquer resto de medicamento que permaneça no frasco para injectáveis deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar o frasco para injectáveis do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção de forma a evitar desconforto nos locais da injeção.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/029 - Embalagem 1 frasco
EU/1/01/184/030 – Embalagem 4 frascos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 10 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 10 microgramas de darbepoetina alfa em 0,4 ml (25 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (e.g. angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estadios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa avaliação da relação risco/benefício com a participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadió; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafiláticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 10 µg de Nespo em 0,4 ml (25 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/045 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/057 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 15 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 15 microgramas de darbepoetina alfa em 0,375 ml (40 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Alteração Cardiovasculares	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 15 µg de Nespo em 0,375 ml (40 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/046 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/058 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 20 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 20 microgramas de darbepoetina alfa em 0,5 ml (40 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados que incluíram 1578 doentes que receberam Nespo e 591 doentes que receberam r-HuEPO. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a efeitos adversos foi de 2% para Nespo e de 4% para r-HuEPO.

Os efeitos indesejáveis atribuíveis ao tratamento com Nespo são a hipertensão arterial e trombose do acesso vascular. No entanto, na base de dados de segurança, nenhum destes efeitos foi associado com a concentração da hemoglobina (< 12 versus > 12 g/dl) ou com a velocidade do aumento da hemoglobina (< 1, 1 a < 2, 2 a < 3 e ≥ 3 g/dl de hemoglobina durante 4 semanas).

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportado e atribuído ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O

desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitória e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 20 µg de Nespo em 0,5 ml (40 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/047 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/059 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 30 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 30 microgramas de darbepoetina alfa em 0,3 ml (100 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

acessos a trombozes vasculares, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidular por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 30 µg de Nespo em 0,3 ml (100 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/048 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/060 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 40 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 40 microgramas de darbepoetina alfa em 0,4 ml (100 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados que, incluíram 1578 doentes que receberam Nespo e 591 doentes que receberam r-HuEPO. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a efeitos adversos foi de 2% para Nespo e de 4% para r-HuEPO.

Os efeitos indesejáveis atribuíveis ao tratamento com Nespo são a hipertensão arterial e trombose do acesso vascular. No entanto, na base de dados de segurança, nenhum destes efeitos foi associado com a concentração da hemoglobina (< 12 versus > 12 g/dl) ou com a velocidade do aumento da hemoglobina (< 1, 1 a < 2, 2 a < 3 e ≥ 3 g/dl de hemoglobina durante 4 semanas).

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O

desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 40 µg de Nespo em 0,4 ml (100 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Alterne os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/049 – Embalagem 1 caneta

EU/1/01/184/061 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001

Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 50 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 50 microgramas de darbepoetina alfa em 0,5 ml (100 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

acesso a trobozes vasculares, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito Comum ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidular por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 50 µg de Nespo em 0,5 ml (100 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/050 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/062 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 60 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 60 microgramas de darbepoetina alfa em 0,3 ml (200 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 60 µg de Nespo em 0,3 ml (200 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/051 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/063 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 80 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 80 microgramas de darbepoetina alfa em 0,4 ml (200 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 80 µg de Nespo em 0,4 ml (200 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/052 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/064 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 100 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 100 microgramas de darbepoetina alfa em 0,5 ml (200 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 100 µg de Nespo em 0,5 ml (200 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/053 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/065 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 130 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 130 microgramas de darbepoetina alfa em 0,65 ml (200 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 130 µg de Nespo em 0,65 ml (200 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/072 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/073 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 150 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 150 microgramas de darbepoetina alfa em 0,3 ml (500 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 150 µg de Nespo em 0,3 ml (500 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/054 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/066 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 300 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 300 microgramas de darbepoetina alfa em 0,6 ml (500 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e

trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estádios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do

doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada, e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 300 µg de Nespo em 0,6 ml (500 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/055 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/067 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 500 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 500 microgramas de darbepoetina alfa em 1 ml (500 µg/ml).

A darbepoetina alfa é produzida por engenharia genética em células do ovário do *Hamster* chinês (CHO-K1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável) em caneta pré-cheia (SureClick).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (IRC) em adultos e crianças.

Tratamento da anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide submetidos a quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nespo deve ser iniciado por médicos com experiência nas indicações acima mencionadas.

O Nespo é fornecido numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. Na Secção 6.6 encontrará as instruções sobre a sua utilização, manipulação e eliminação.

Tratamento da anemia sintomática em adultos e crianças com insuficiência renal crónica

Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica. O Nespo deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7.5 mmol/l). A via subcutânea é preferível em doentes que não estejam a fazer hemodiálise de forma a evitar a punção de veias periféricas.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente. Deve ser evitado um aumento do valor de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) num período de quatro semanas. Caso ocorra, o ajuste de dose apropriado deverá ser efectuado.

O tratamento com Nespo é dividido em duas fases: fase de correcção e fase de manutenção. As orientações para o tratamento em adultos e em crianças encontram-se separadas. O tratamento em crianças com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Adultos com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

A dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de 0,45 µg/kg de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Em alternativa, em doentes não dialisados, pode ser administrada subcutaneamente uma dose inicial de 0,75 µg/kg, em injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl (0,6 mmol/l) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) em 4 semanas, deverá reduzir-se a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Fase de Manutenção

Na fase de manutenção o Nespo pode continuar a ser administrado em injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes não dialisados, uma vez atingida a concentração pretendida de hemoglobina, com administração única a cada duas semanas, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose inicialmente dada a cada duas semanas.

A partir daí deverão ser feitos os ajustes de dose necessários à manutenção dos valores de hemoglobina.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de tratamento de manutenção não devem ser feitas com uma frequência superior a uma alteração de duas em duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Estudos clínicos demonstraram que os doentes adultos que recebem r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal ou quinzenal de Nespo. A dose semanal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 200. A dose quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/15$ em 15 dias) pode ser determinada dividindo por 200 o total cumulativo da dose de r-HuEPO administrada durante o período de 2 semanas. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

Crianças com insuficiência renal crónica

Fase de Correção

Para crianças com idade igual ou superior a 11 anos, a dose inicial, por via subcutânea ou intravenosa, é de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, administrada numa única injeção semanal. Alternativamente, em doentes que não estão em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ pode ser administrada por via subcutânea numa única injeção quinzenal. Se o aumento da hemoglobina é inadequado [inferior a 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em 4 semanas] deverá aumentar-se a dose em aproximadamente 25% da dose actual. Os aumentos de dose não devem ser feitos com uma frequência superior a uma vez de quatro em quatro semanas.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

A hemoglobina deve ser avaliada semanalmente ou quinzenalmente até estabilizar. Posteriormente, os valores de hemoglobina podem ser avaliados em intervalos de tempo maiores.

Não existem instruções para a correção da hemoglobina em doentes com as idades compreendidas entre os 1 e 10 anos de idade.

Fase de Manutenção

Para crianças com mais de 11 anos de idade, em fase de manutenção, o Nespo pode continuar a ser administrado numa única injeção semanal ou quinzenal. Doentes em diálise que modifiquem o regime de uma administração de Nespo semanal para quinzenal, devem inicialmente receber uma dose equivalente ao dobro da dose recebida anteriormente uma vez por semana. Em doentes que não estão em diálise, uma vez atingidos os valores de hemoglobina com uma injeção única quinzenal, o Nespo pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês, usando uma dose inicial igual ao dobro da dose prévia usada numa única injeção quinzenal.

Em estudos clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, demonstraram que os doentes que recebem r-HuEPO duas ou três vezes por semana poderão ser convertidos para uma administração única semanal de Nespo, e os doentes que recebem r-HuEPO uma vez por semana poderão ser convertidos para uma administração única quinzenal de Nespo. A dose pediátrica semanal e quinzenal inicial de Nespo ($\mu\text{g}/\text{semana}$) pode ser determinada dividindo a dose total semanal de r-HuEPO (U.I./semana) por 240. Devido à variabilidade individual, deve-se proceder à titulação da dose terapêutica óptima para cada indivíduo. Quando se substitui r-HuEPO por Nespo, a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente e deve ser mantida a mesma via de administração.

A dose deve ser ajustada de acordo com os valores de hemoglobina desejados.

Se for necessário ajustar a dose para manter a hemoglobina na concentração desejada, recomenda-se que a dose seja ajustada com correcções de aproximadamente 25%.

Se, em 4 semanas, o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo do valor da subida. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá ser considerada uma redução de dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deverá ser reduzida em aproximadamente 25%. Se após a redução de dose, a hemoglobina continuar a aumentar, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até que a hemoglobina comece a diminuir, devendo nessa altura ser reiniciado o tratamento com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente, de modo a garantir que o controlo dos sintomas da anemia é efectuado com a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz.

Após um ajuste da dose ou da frequência de administração, os valores de hemoglobina devem ser monitorizados semanalmente ou quinzenalmente. As alterações da dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com uma frequência superior a duas semanas.

Quando se altera a via de administração, deve manter-se a mesma dose e a hemoglobina deve ser monitorizada semanalmente ou quinzenalmente para que possam ser feitos os ajustes adequados da dose de Nespo e, desta forma, manter a concentração desejada de hemoglobina.

Tratamento da anemia sintomática induzida por quimioterapia em doentes oncológicos

O Nespo deve ser administrado por via subcutânea a doentes com anemia (e.g. concentração de hemoglobina < 10 g/dl (6,2 mmol/l)) de modo a aumentar os valores de hemoglobina, não ultrapassando os 12 g/dl (7,5 mmol/l). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e com a gravidade da doença; é necessário que o médico faça uma avaliação clínica do doente, bem como da sua história clínica.

Devido à variabilidade individual associada a cada doente, ocasionalmente poderão ser observados valores acima e abaixo dos valores de hemoglobina desejáveis. As variações dos níveis de hemoglobina deverão ser corrigidas através de ajustes de dose, tendo em consideração que o valor de hemoglobina desejável deverá estar entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Devem ser evitados valores contínuos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l); as orientações para o adequado ajuste de dose são descritas mais à frente.

A dose inicial recomendada é de 500 µg (6,75 µg/Kg) administrada uma vez todas as três semanas ou alternativamente pode ser administrada a dose de 2,25 µg/kg de peso corporal, numa única injeção semanal. Se a resposta clínica do doente (fadiga, resposta de hemoglobina) for inadequada após nove semanas, indica que a continuação do tratamento pode não ser efectiva. O tratamento com Nespo, deve ser descontinuado após, aproximadamente quatro semanas do fim da quimioterapia.

Uma vez atingido o objectivo terapêutico para cada doente individualmente, a dose deve ser reduzida de 25 a 50%, de forma a garantir que é utilizada a menor dose aprovada de Nespo que seja eficaz na manutenção de concentrações de hemoglobina que controlem os sintomas da anemia. A redução de dose entre 500 µg, 300 µg e 150 µg deverá ser considerada.

Deverá ser feita uma monitorização cuidadosa do doente. Se a hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l), deverá reduzir-se a dose entre 25 a 50%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l). O tratamento deverá ser reiniciado com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose anterior quando a hemoglobina baixar para um valor inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois recomeçar o tratamento.

Se, em 4 semanas, o aumento de hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dose deve ser reduzida de 25 a 50%.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à darbepoetina alfa, r-HuEPO ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão mal controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A tensão arterial deve ser monitorizada em todos os doentes, particularmente no início da terapêutica com Nespo. Quando for difícil controlar a tensão arterial, apesar de se terem implementado as medidas terapêuticas apropriadas, pode-se baixar a hemoglobina diminuindo a dose ou suspendendo a administração de Nespo (ver secção 4.2).

No sentido de assegurar uma eritropoiese efectiva, os níveis de ferro devem ser avaliados em todos os doentes antes e durante o tratamento e pode ser necessário iniciar-se tratamento suplementar com ferro.

A ausência de resposta ao tratamento com Nespo deve ser imediatamente investigada para determinar quais são os factores causais. As deficiências em ferro, ácido fólico ou Vitamina B12 reduzem a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese, pelo que devem ser corrigidas. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, intoxicação grave com alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoiética. Como parte da avaliação deve ser considerada a contagem de reticulócitos. Se forem excluídas causas típicas de não resposta ao tratamento e o doente tiver reticulocitopenia, um medulograma deve ser considerado. Se a medula óssea for consistente com aplasia eritróide pura, devem ser efectuados testes para anticorpos anti-eritropoietina.

Foram notificados casos de aplasia eritróide pura resultantes da formação de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associados a proteínas recombinantes estimuladoras da eritropoiese, incluindo a darbepoetina alfa. Esta tem sido predominantemente notificada em doentes com IRC tratados por via subcutânea. Ficou demonstrado que estes anticorpos reagem de forma cruzada com todas as proteínas estimuladoras da eritropoiese. Os doentes em que se suspeita ou confirma a existência de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina não devem ser mudados para darbepoetina alfa (ver secção 4.8).

A doença hepática activa foi um critério de exclusão em todos os estudos com Nespo, como tal, não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Uma vez que se considera que o fígado é a principal via de eliminação do Nespo e da r-HuEPO, o Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática.

O Nespo deve também ser administrado com precaução aos doentes com anemia das células falciformes ou com epilepsia.

O uso indevido de Nespo por indivíduos saudáveis pode levar a um aumento excessivo do hematócrito. Este facto pode estar associado com complicações no sistema cardiovascular que põem em risco a vida.

A protecção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reacções alérgicas.

Em doentes com Insuficiência Renal Crónica, a hemoglobina deve ser mantida de forma a que não seja excedido o valor máximo do intervalo de concentrações recomendado na secção 4.2. Em estudos

clínicos, observou-se um aumento do risco de morte, de acontecimentos cardiovasculares graves e trombose do acesso vascular, quando os Agentes Estimuladores da Eritropoiese foram administrados de modo a atingir valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não revelaram benefícios significativos, associados à administração de epoetinas, quando a hemoglobina é elevada a níveis superiores aos necessários para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Nespo deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. Foram notificados casos de convulsões em doentes a receber Nespo.

Doentes com insuficiência renal crónica

Recomenda-se uma terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com valores da ferritina sérica inferiores a 100 µg/l ou com taxa de saturação de transferrina inferior a 20%.

Em doentes com insuficiência renal crónica e evidência clínica de cardiopatia isquémica ou de insuficiência cardíaca congestiva, os níveis alvo da hemoglobina devem ser determinados individualmente. Nestes doentes deve-se ter como limite superior os 12 g/dl (7,5 mmol/l), a não ser que sintomas graves (*e.g.* angina) indiquem a necessidade de atingir outros níveis.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Nespo. Apesar de não se ter estabelecido uma relação causal, foi reportado em alguns doentes a receber Nespo uma elevação dos níveis de potássio. Se for observado um nível elevado ou crescente de potássio, deve considerar-se a interrupção da administração de Nespo até este nível estar corrigido.

Doentes oncológicos

Efeito na progressão do tumor

As epoetinas são factores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como os demais factores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento do tumor. Em vários estudos controlados, não ficou evidenciado que as epoetinas aumentem a sobrevida ou que diminuam o risco de progressão do tumor em doentes oncológicos com anemia.

Em estudos clínicos controlados, o uso de Nespo e de outros agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) demonstrou:

- diminuição do tempo até progressão de doença em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, em estadios avançados, a receberem radioterapia, quando são administrados para atingir valores de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l), não estando o uso dos AEE indicados para esta população de doentes.
- diminuição do tempo de sobrevida e um aumento da mortalidade associadas à progressão de doença aos 4 meses, em doentes com carcinoma da mama metastisado a receberem quimioterapia, quando administrados para atingir valores de hemoglobina entre os 12 e 14 g/dl (7,5 e 8,7 mmol/l).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir valores de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna activa que não se encontravam a receber quimio ou radioterapia. O uso de AEE não está indicado para esta população de doentes.

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A, decisão de administrar

eritropoietinas recombinantes deve basear-se numa da relação risco/benefício com a participação do doente, que deve também ter em consideração o contexto clínico específico. Os factores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau da anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Se o valor de hemoglobina exceder os 12 g/dl (7,5 mmol/l)), em doentes oncológicos ou com doença linfoproliferativa maligna, a alteração de dose descrita na secção 4.2 deve ser cumprida rigorosamente no sentido de minimizar o potencial risco de acontecimentos tromboembólicos. Deve-se monitorizar regularmente as plaquetas e a hemoglobina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os resultados clínicos obtidos até agora não indicam nenhuma interacção de Nespo com outras substâncias. No entanto, uma vez que existe um potencial risco de interacção com fármacos que se liguem fortemente aos glóbulos vermelhos *e.g.* ciclosporina, tacrolimus, se a darbepoetina alfa for administrada concomitantemente com algum destes fármacos, as suas concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas, e a dose deverá ser ajustada dependendo do aumento de hemoglobina

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a exposição de grávidas a Nespo.

Estudos efectuados em animais não revelaram efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter precaução na prescrição a mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica em mulheres no período de lactação não se deve administrar Nespo a mulheres que estejam a amamentar. Quando o tratamento com Nespo é absolutamente necessário a mulher tem de parar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos de Nespo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Foram notificados casos de reacções alérgicas potencialmente graves que incluíam reacção anafiláctica, angioedema, dispneia, erupção cutânea e urticária associadas com darbepoetina alfa.

Experiência nos Estudos clínicos

Doentes com insuficiência renal crónica

Os dados apresentados, obtidos de estudos controlados incluíram 1357 doentes, dos quais 766 receberam Nespo e 591 doentes receberam r-HuEPO. No grupo de doentes que receberam Nespo, 83% faziam diálise e 17% não faziam diálise.

Em estudos onde o Nespo foi administrado por via subcutânea foi reportada e atribuída ao tratamento Dor no local de injeção. Este facto foi observado mais frequentemente do que com r-HuEPO. O desconforto no local de administração foi geralmente de natureza ligeira e transitório e ocorreu predominantemente após a primeira injeção.

A incidência de efeitos indesejáveis considerados relacionados com o tratamento com Nespo em estudos clínicos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Cardiopatias	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Hipertensão
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Vasculopatias	Pouco frequente ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Acontecimentos tromboembólicos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Dor no local de injeção

Doentes oncológicos

As reacções adversas foram determinadas com base em dados agrupados de sete estudos de Nespo aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com um total de 2112 doentes (Nespo 1200, placebo 912). Foram incluídos doentes com tumores sólidos (como por exemplo, cancro no pulmão, mama, cólon, ovário) e neoplasias linfóides (como por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) nos estudos clínicos.

A incidência dos efeitos indesejáveis considerados relacionados ao tratamento com o Nespo em estudos controlados é:

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Incidência	Reacção Adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Erupção cutânea/eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Edema Dor no local de injeção
Vasculopatias	Frequente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolismo pulmonar

Experiência pós-comercialização

As seguintes reacções adversas têm sido identificadas durante a pós-comercialização de Nespo:

- Aplasia eritróide pura. Em casos isolados, a aplasia eritróide pura (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina associada à terapêutica com Nespo foi notificada predominantemente em doentes com IRC tratados por via subcutânea. No caso de ser diagnosticado PRCA, a terapêutica com Nespo deve ser descontinuada e a terapêutica não deve ser alterada para outra proteína recombinante eritropoiética (ver secção 4.4).
- Reacções alérgicas, incluindo reacções anafiláticas, angioedema, erupção cutânea e urticária.
- Convulsões.

4.9 Sobredosagem

O Nespo possui uma ampla janela terapêutica. Mesmo com níveis séricos muito elevados não foram observados sintomas de sobredosagem.

No caso de ocorrer policitemia, o Nespo deve ser temporariamente suspenso (ver Secção 4.2). Se clinicamente indicado pode efectuar-se uma flebotomia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: antianémicos, Código ATC: B03XA02.

A eritropoietina humana é uma hormona endógena glicoproteica que é a principal reguladora da eritropoiese através da interacção específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea. A produção da eritropoietina e a sua regulação ocorrem principalmente nos rins em resposta a alterações na oxigenação dos tecidos. A produção de eritropoietina endógena está alterada em doentes com insuficiência renal crónica e a principal causa da sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. Em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia a etiologia da anemia é multifactorial. Nestes doentes, a deficiência de eritropoietina e a resposta diminuída das células progenitoras eritróides à eritropoietina endógena contribuem de maneira significativa para a anemia destes doentes.

A darbepoetina alfa estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo da hormona endógena. A darbepoetina alfa tem cinco cadeias de hidratos de carbono ligadas aos átomos de azoto enquanto que a hormona endógena e as eritropoietinas humanas recombinantes (r-HuEPO) têm três. Os radicais de açúcar adicionais têm uma estrutura molecular idêntica aos que se encontram na hormona endógena. Devido ao aumento no conteúdo de hidratos de carbono, a darbepoetina alfa tem uma semi-vida de eliminação mais longa que a r-HuEPO e, como tal, uma maior actividade *in vivo*. Apesar destas alterações moleculares, a darbepoetina alfa mantém uma estreita especificidade para o receptor de eritropoietina.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Num estudo prospectivo, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 314 doentes com cancro do pulmão submetidos a uma quimioterapia contendo platina, observou-se uma diminuição significativa das necessidades transfusionais ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a darbepoetina alfa tinha uma eficácia similar quer fosse administrada uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, ou semanalmente, sem necessidade de aumento da dose requerida.

A segurança e eficácia da terapêutica de Nespo na dose de uma a cada três semanas, para a redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em doentes sujeitos a quimioterapia foi avaliada num estudo clínico multinacional, aleatorizado e com dupla-ocultação. O estudo foi conduzido em 705 doentes anémicos com doenças malignas não-mielóides que recebiam vários ciclos de quimioterapia. Os doentes foram aleatorizados de modo a receber 500 µg de Nespo uma vez cada três semanas ou 2,25 µg/Kg uma vez por semana. Em ambos os grupos, a dose foi reduzida em 40% em relação à dose anterior (p.e., para a primeira redução de dose, para 300 µg no grupo de uma vez cada três semanas e 1,35 µg/Kg no grupo de uma vez por semana) se a hemoglobina aumentasse em mais de 1g/dl num período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos doentes necessitaram de reduções de dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos doentes necessitaram de reduções de dose. Este estudo clínico suporta o facto de 500 µg administradas uma vez a cada três semanas ser comparável à administração de uma vez por semana, no que diz respeito à incidência dos doentes

receberem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos desde a semana 5 até ao final da fase de tratamento.

Num estudo prospectivo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e efectuado em 344 doentes anémicos com doença maligna linfoproliferativa submetidos a quimioterapia, observou-se uma significativa redução das necessidades transfusionais e melhoria da resposta em termos dos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Foi também observado uma melhoria da fadiga medida através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

A eritropoetina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores da eritropoetina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram analisadas em cinco grandes estudos clínicos controlados, num total de 2833 doentes, sendo que quatro dos estudos eram duplamente ocultos e controlados com placebo e um estudo era aberto. Dois dos estudos recrutaram doentes que estavam a receber quimioterapia. A concentração de hemoglobina desejada nos dois estudos era ≥ 13 g/dl; nos restantes três estudos era entre 12 g/dl e 14 g/dl. No estudo aberto não foram observadas diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de doentes que receberam agentes estimuladores da eritropoiese ou o controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, os riscos relativos obtidos, relativamente ao tempo de sobrevivência, variaram entre 1,25 e 2,47, sendo favorável ao controlo. Estes estudos revelaram um inexplicável, mas consistente e estatisticamente significativo, excesso de mortalidade em doentes oncológicos com anemia que receberam estimuladores da eritropoiese, quando comparados com os que receberam o controlo. Os resultados dos tempos de sobrevivência não foram satisfatoriamente explicados pelas diferenças de incidência de trombozes e acontecimentos relacionados entre os doentes que receberam estimuladores de eritropoiese e os que se encontravam no grupo de controlo.

Foi ainda efectuada uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos, onde participaram mais de 9000 doentes. A metanálise dos dados sobre o tempo de sobrevivência conduziu a uma estimativa do *hazard ratio* de 1.08 (95% IC: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 doentes).

Observou-se um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06, 35 estudos clínicos e 6769 doentes) em doentes tratados com estimuladores da eritropoiese. Existem por isso evidências que sugerem a hipótese de um perigo significativo para os doentes oncológicos que são tratados com estimuladores da eritropoiese. A aplicação destes resultados a doentes oncológicos a receberem quimioterapia, tratados com estimuladores da eritropoiese de forma a atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dl, não é clara devido ao pequeno número de doentes com estas características envolvidos na análise efectuada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido ao aumento do conteúdo de hidratos de carbono, a concentração de darbepoetina alfa em circulação permanece acima da concentração mínima estimuladora da eritropoiese durante mais tempo que a dose molar equivalente da r-HuEPO, permitindo que a darbepoetina alfa seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Doentes com insuficiência renal crónica

A farmacocinética da darbepoetina alfa tem vindo a ser estudada clinicamente nos doentes com insuficiência renal crónica após administração intravenosa ou subcutânea. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da darbepoetina alfa é de 1,9 ml/h/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume do plasma (50 ml/kg). A biodisponibilidade com a administração subcutânea é de 37%. Após administração mensal de darbepoetina alfa, de doses subcutâneas que variavam entre 0,6 e 2,1 $\mu\text{g/Kg}$, a semi-vida de eliminação foi de 73 horas (DP 24). A superior semi-vida de eliminação da darbepoetina alfa administrada por via subcutânea quando comparada com a via intravenosa deve-se à

cinética de absorção da via subcutânea. Em estudos clínicos foi observada uma acumulação mínima com ambas as vias de administração. Em estudos pré-clínicos ficou demonstrado que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total) e não afecta a semi-vida sérica. Dados recolhidos de 809 doentes envolvidos nos estudos clínicos com Nespo realizados na Europa foram analisados para avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina, não se observou nenhuma diferença entre a dose média semanal administrada por via subcutânea ou por via intravenosa.

A avaliação da farmacocinética da darbepoetina alfa em doentes pediátricos (dos 3 aos 16 anos de idade) com insuficiência renal crónica em diálise, ou não, determinaram perfis farmacocinéticos com períodos de amostragem até 1 semana (168 horas) após administração única subcutânea ou intravenosa. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos a partir de doentes adultos com insuficiência renal crónica com iguais períodos de amostragem, mostrou que a farmacocinética da darbepoetina alfa é semelhante em doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica. Após administração intravenosa, verificou-se uma diferença de aproximadamente 25 % na área sob a curva, do tempo 0 até ao infinito ($AUC[0-\infty]$) entre doentes crianças e adultos; no entanto, esta diferença foi inferior ao dobro do intervalo da $AUC(0-\infty)$ observada em crianças. A $AUC(0-\infty)$ em doentes adultos e crianças, após administração subcutânea, foi similar para adultos e crianças com insuficiência renal crónica. Verificou-se ainda que a semi-vida, após administração intravenosa ou subcutânea, é similar para doentes adultos ou crianças com insuficiência renal crónica.

Doentes oncológicos submetidos a quimioterapia

Após administração subcutânea de 2,25 µg/kg a doentes oncológicos adultos foi atingida uma concentração máxima média de 10,6 ng/ml (DP 5,9) da darbepoetina alfa num tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Estes parâmetros foram consistentes com uma farmacocinética de dose linear num amplo intervalo de doses (0,5 a 8 µg/kg semanalmente e 3 a 9 µg/kg de duas em duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não sofreram alterações com administrações múltiplas durante 12 semanas (administrações semanais ou quinzenais). Houve um aumento previsto mas moderado (< 2 vezes) da concentração sérica quando se aproximou do estado de equilíbrio, mas não houve qualquer acumulação inesperada após administração reiterada. Um estudo de farmacocinética, realizado em doentes com anemia induzida por quimioterapia, tratados com 6,75 µg/Kg de darbepoetina alfa administrada por via subcutânea todas as 3 semanas em combinação com a quimioterapia, foi conduzido para a caracterização completa da semi-vida de eliminação. Neste estudo, a semi-vida de eliminação média obtida (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos em ratos e cães, Nespo produziu aumentos significativos da hemoglobina, hematócrito, contagens de glóbulos vermelhos e reticulócitos, correspondendo ao efeito farmacológico esperado. Todos os efeitos adversos com doses muito elevadas consideram-se relacionados com um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual por aumento da viscosidade do sangue). Estes incluíram mielofibrose, hipertrofia esplénica, assim como o alargamento do complexo QRS no electrocardiograma realizado em cães mas sem se terem observado arritmias nem alterações no intervalo QT.

Nespo não revelou nenhum potencial genotóxico nem teve nenhum efeito na proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crónica não foram observadas respostas tumorigénicas ou respostas mitogénicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogénico da darbepoetina alfa não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos efectuados em ratos e coelhos não foram observados efeitos prejudiciais com relevância terapêutica no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. A transferência através da placenta foi mínima. Não foi detectada alteração na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico
Fosfato de sódio dibásico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade o Nespo não deve ser misturado ou administrado através de uma perfusão com medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Nespo pode ser retirado uma vez do local de armazenamento por um período único máximo de sete dias à temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez retirada a caneta do frigorífico e atingida a temperatura ambiente (até 25°C), esta deve ser utilizada nos próximos 7 dias ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contém uma ou quatro canetas pré-cheias de uma solução injectável com 500 µg de Nespo em 1 ml (500 µg/ml).

As seringas no interior da caneta são feitas de vidro tipo I com agulhas de aço inoxidável de calibre 27 (27 gauge). A protecção da agulha da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

Podem não estar comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A embalagem contém um folheto informativo com instruções completas de uso e manipulação.

A caneta pré-cheia de Nespo (SureClick) liberta uma dose completa de cada apresentação.

O Nespo é um produto estéril mas sem conservantes. Não administrar mais de uma dose por caneta. Cada caneta só pode ser usada uma única vez. Qualquer resto do medicamento que permaneça na caneta pré-cheia deve ser eliminado.

Antes da administração deve assegurar-se que a solução de Nespo não contém partículas visíveis, devendo apenas administrar-se soluções que sejam incolores, transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não agitar. Retirar a caneta pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Altere os locais de administração da injeção para evitar desconforto no local de administração.

Todo o medicamento que não for utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/056 – Embalagem 1 caneta
EU/1/01/184/068 – Embalagem 4 canetas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 Junho 2001
Data da última renovação: 19 Maio 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância activa de origem biológica

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de Farmacovigilância

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de Farmacovigilância, conforme descrito na versão 3.0 apresentada no Módulo 1.8.1 do formulário, está em vigor e em funcionamento antes e durante o tempo em que o medicamento está no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular de AIM compromete-se a realizar os estudos e actividades de Farmacovigilância descritas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 1 (20 Abril de 2007) do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2 do processo de Autorização de Introdução no Mercado bem como qualquer actualização subsequente ao PGR acordada com o CHMP.

De acordo com as Normas Orientadoras do CHMP sobre Sistemas de Gestão de Risco para medicamentos de uso humano, o PGR actualizado deve ser submetido simultaneamente com o seguinte Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Adicionalmente, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando é recebida informação nova que possa ter impacto nas actuais especificações de Farmacovigilância, Plano de Farmacovigilância ou actividades de minimização do risco

- No prazo de 60 dias após consciencia de um acontecimento importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- Após solicitação da EMEA

RPS

A submissão às Autoridades Regulamentares de RPS com informação específica de pediatria deve ser efectuada a cada 6 meses para os 2 primeiros anos após aprovação alargada da indicação à pediatria para o NESPO em doentes IRC.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 10 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 10 microgramas de darbepoetina alfa (40 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/001 1 seringa
EU/1/01/184/002 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 10 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,4 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,4 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 10 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 10 microgramas de darbepoetina alfa (40 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/033

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 10 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,4 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 15 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,375 ml contém 15 microgramas de darbepoetina alfa (40 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/003 1 seringa
EU/1/01/184/004 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 15 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,375 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,375 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 15 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,375 ml contém 15 microgramas de darbepoetina alfa (40 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/034

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 15 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,375 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 20 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 20 microgramas de darbepoetina alfa (40 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/005 1 seringa
EU/1/01/184/006 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 20 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,5 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 20 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 20 microgramas de darbepoetina alfa (40 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/035

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 20 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 30 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,3 ml contém 30 microgramas de darbepoetina alfa (100 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/007 1 seringa
EU/1/01/184/008 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 30 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,3 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,3 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 30 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,3 ml contém 30 microgramas de darbepoetina alfa (100 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/036

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 30 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,3 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 40 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 40 microgramas de darbepoetina alfa (100 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/009 1 seringa
EU/1/01/184/010 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 40 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,4 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,4 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 40 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 10 microgramas de darbepoetina alfa (100 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/037

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 40 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,4 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 50 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 50 microgramas de darbepoetina alfa (100 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/011 1 seringa
EU/1/01/184/012 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 50 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,5 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 50 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 50 microgramas de darbepoetina alfa (100 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/038

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 50 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 60 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,3 ml contém 60 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/013 1 seringa
EU/1/01/184/014 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 60 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,3 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,3 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 60 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,3 ml contém 60 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/039

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 60 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,3 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 80 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 80 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/015 1 seringa
EU/1/01/184/016 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 80 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,4 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,4 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 80 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 80 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/040

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 80 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,4 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 100 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 100 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/017 1 seringa
EU/1/01/184/018 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 100 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,5 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 100 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 100 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/041

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 100 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 130 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,65 ml contém 130 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/069 1 seringa
EU/1/01/184/070 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 130 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,65 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,65 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 130 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,65 ml contém 130 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/071

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 130 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,65 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 150 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,3 ml contém 150 microgramas de darbepoetina alfa (500 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/019 1 seringa
EU/1/01/184/020 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 150 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,3 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,3 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 150 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,3 ml contém 150 microgramas de darbepoetina alfa (500 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/042

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 150 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,3 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 300 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,6 ml contém 300 microgramas de darbepoetina alfa (500 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/021 1 seringa
EU/1/01/184/022 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 300 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
0,6 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,6 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 300 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,6 ml contém 300 microgramas de darbepoetina alfa (500 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/043

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 300 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,6 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 500 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 500 microgramas de darbepoetina alfa (500 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única
4 seringas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/031 1 seringa
EU/1/01/184/032 4 seringas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nespo 500 µg injectável
Darbepoetina alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dompé

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OUTRAS

IV/SC
1 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 500 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 500 microgramas de darbepoetina alfa (500 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/044

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA EMBALAGEM NÃO BLISTER SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 500 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM FRASCO PARA INJECTÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 15 microgramas solução injectável em frasco para injectáveis
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis de 1 ml contém 15 microgramas de darbepoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injectáveis para administração única
4 frascos para injectáveis para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/023 1 frasco
EU/1/01/184/024 4 frascos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 15 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM FRASCO PARA INJECTÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 25 microgramas solução injectável em frasco para injectáveis
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis de 1 ml contém 25 microgramas de darbepoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injectáveis para administração única
4 frascos para injectáveis para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/025 1 frasco
EU/1/01/184/026 4 frascos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 25 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM FRASCO PARA INJECTÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 40 microgramas solução injectável em frasco para injectáveis
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis de 1 ml contém 40 microgramas de darbepoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injectáveis para administração única
4 frascos para injectáveis para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/027 1 frasco
EU/1/01/184/028 4 frascos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 40 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM FRASCO PARA INJECTÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 60 microgramas solução injectável em frasco para injectáveis
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis de 1 ml contém 60 microgramas de darbepoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injectáveis para administração única
4 frascos para injectáveis para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa ou subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/029 1 frasco
EU/1/01/184/030 4 frascos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 60 µg injectável
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 10 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,4 ml contém 10 microgramas de darbepoetina alfa (40 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/045 – 1 caneta
EU/1/01/184/057 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 10 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,4 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 15 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,375 ml contém 15 microgramas de darbepoetina alfa (40 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/046 – 1 caneta
EU/1/01/184/058 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 15 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,375 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 20 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,5 ml contém 20 microgramas de darbepoetina alfa (40 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/047 – 1 caneta
EU/1/01/184/059 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 20 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 30 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,3 ml contém 30 microgramas de darbepoetina alfa (100 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/048 – 1 caneta
EU/1/01/184/060 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 30 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,3 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 40 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,4 ml contém 40 microgramas de darbepoetina alfa (100 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/049 – 1 caneta
EU/1/01/184/061 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 40 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,4 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 50 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,5 ml contém 50 microgramas de darbepoetina alfa (100 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/050 – 1 caneta
EU/1/01/184/062 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 50 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 60 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,3 ml contém 60 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/051 – 1 caneta
EU/1/01/184/063 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 60 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,3 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 80 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,4 ml contém 80 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/052 – 1 caneta
EU/1/01/184/064 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 80 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,4 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 100 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,5 ml contém 100 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/053 – 1 caneta
EU/1/01/184/065 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 100 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 130 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,65 ml contém 130 microgramas de darbepoetina alfa (200 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/072 – 1 caneta
EU/1/01/184/073 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 130 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,65 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 150 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,3 ml contém 150 microgramas de darbepoetina alfa (500 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/054 – 1 caneta
EU/1/01/184/066 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 150 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,3 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 300 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 0,6 ml contém 300 microgramas de darbepoetina alfa (500 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/055 – 1 caneta
EU/1/01/184/067 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 300 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,6 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nespo 500 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia
Darbepoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 500 microgramas de darbepoetina alfa (500 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

SureClick x 1

1 caneta pré-cheia para administração única

Esta embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, faz parte de uma embalagem de 4 canetas

SureClick x 4

4 canetas pré-cheias para administração única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/184/056 – 1 caneta
EU/1/01/184/068 – 4 canetas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nespo 500 µg injectável
Darbepoetina alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

Dompé Biotec S.p.A.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO : INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Nespo 10 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 15 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 20 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 30 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 40 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 50 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 60 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 80 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 100 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 130 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 150 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 300 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
Nespo 500 microgramas solução injectável em seringa pré-cheia
darbepoetina alfa

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Neste folheto

1. O que é o Nespo e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Nespo
3. Como utilizar Nespo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Nespo
6. Outras informações
7. Instruções para administrar a seringa pré-cheia de Nespo

1. O QUE É O NESPO E PARA QUE É UTILIZADO

O seu médico prescreveu-lhe Nespo (um antianémico) para o tratamento da sua anemia. A anemia manifesta-se quando o seu sangue não contém o número suficiente de glóbulos vermelhos e os sintomas podem ser fadiga, fraqueza e dificuldade em respirar.

Nespo actua exactamente como a hormona natural eritropoietina. A eritropoietina é produzida nos rins e estimula a medula óssea a produzir mais glóbulos vermelhos. A substância activa de Nespo é a darbepoetina alfa produzida por tecnologia genética em células do ovário do hamster chinês (CHO-K1).

Se tiver insuficiência renal crónica

O Nespo é utilizado para o controlo da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (mau funcionamento do rim) em adultos e crianças. Na insuficiência renal, o rim não produz a quantidade suficiente da hormona natural eritropoietina, que pode frequentemente provocar anemia.

O seu corpo demorará algum tempo a produzir mais glóbulos vermelhos, pelo que levará cerca de quatro semanas até notar algum efeito. A sua rotina normal de diálise não afectará a capacidade do Nespo tratar a sua anemia.

Se estiver a ser submetido a quimioterapia

Nespo é utilizado para tratar a anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide que estão a ser submetidos a quimioterapia.

Um dos principais efeitos secundários da quimioterapia é o de parar a produção da quantidade suficiente de células sanguíneas pela medula óssea. Inicialmente, somente os glóbulos brancos parecem ser afectados. Este facto é devido aos eritrócitos terem uma duração de vida muito mais longa no sangue circulante. Para o final do seu tratamento de quimioterapia, especialmente se tiver recebido muita quimioterapia, a contagem de glóbulos vermelhos pode diminuir, fazendo com que fique anémico.

2. ANTES DE UTILIZAR NESPO

Não utilize o Nespo:

- se lhe tiver sido diagnosticado pressão arterial elevada e não esteja a ser controlada com outros medicamentos prescritos pelo seu médico, ou
- se é alérgico ao Nespo (darbepoetina alfa), r-HuEPO ou a qualquer outro componente do Nespo.

Tome especial cuidado com Nespo

Por favor, informe o seu médico se sofre ou já sofreu de:

- pressão arterial elevada que está a ser controlada com outros medicamentos prescritos pelo seu médico;
- anemia das células falciformes;
- ataques epilépticos (crises convulsivas);
- convulsões (ataques ou crises convulsivas)
- doenças do fígado;
- ausência de resposta significativa a fármacos utilizados para tratar a anemia; ou
- alergia ao látex (a protecção da agulha na seringa pré-cheia contém um derivado do látex).

Precauções especiais

- Se tiver sintomas como cansaço e falta de energia fora do comum, isso pode significar que pode ter aplasia eritróide pura, que já foi reportado em doentes.. Aplasia eritróide pura significa que o organismo parou ou reduziu a produção de glóbulos vermelhos o que causa anemia grave.. Se sentir estes sintomas deve contactar o seu médico que decidirá qual a melhor opção para tratar a sua anemia.
- O seu médico deverá tentar manter os seus níveis de hemoglobina entre 10 e 12 g/dl.

- Se tiver insuficiência renal crónica, existe um risco acrescido de vir a ter problemas com o seu coração e vasos sanguíneos (acontecimentos cardiovasculares) caso os seus níveis de hemoglobina se mantenham muito altos.
- Se for um com cancro deve ter consciencia que Nespo pode actuar como factor de crescimento de células sanguíneas e em algumas situações pode ter um impacto negativo no seu cancro. Dependendo da sua situação individual, pode ser preferível optar por uma transfusão sanguínea. Por favor, discuta este assunto com o seu médico.
- O uso indevido por pessoas saudáveis pode causar problemas de coração ou de circulação sanguínea que podem pôr em risco a vida.

Ao utilizar Nespo com outros medicamentos

A ciclosporina e o tacrolimus podem ser afectados pelo número de glóbulos vermelhos no seu sangue. É importante que diga ao seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos.

Por favor, informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Ao utilizar Nespo com alimentos e bebidas

Os alimentos e as bebidas não afectam o Nespo.

Gravidez e aleitamento

O Nespo não foi testado em mulheres grávidas. É importante que informe o seu médico se:

- estiver grávida;
- pensa poder estar grávida; ou
- planeia engravidar

Não se sabe se a darbepoetina alfa é excretada no leite humano. Deve interromper a amamentação se for utilizar o Nespo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Nespo não deve afectar a capacidade de condução ou de utilização de máquinas.

3. COMO UTILIZAR NESPO

Após análises de sangue, o seu médico decidiu que precisa de Nespo uma vez que a seu nível de hemoglobina é igual ou inferior a 10 g/dl. O seu médico dir-lhe-á a quantidade e frequência correctas de Nespo que irá tomar de modo a manter os níveis de hemoglobina entre os 10 e os 12 g/dl. Isto poderá variar consoante é um adulto ou uma criança.

Administrar a si próprio a injeção de Nespo

O seu médico poderá decidir que é melhor para si administrar você mesmo a injeção de Nespo. Se assim for, o seu médico ou a enfermeiro demonstrarão como injectar Nespo a si próprio. Não tente injectar a si próprio o medicamento se não foi devidamente treinado. **Nunca deve injectar a si mesmo o Nespo numa veia.**

Se tiver insuficiência renal crónica

O Nespo é administrado por uma única injeção uma vez por semana, uma injeção a cada duas semanas, ou por uma injeção mensal, sob a pele (subcutânea) ou dentro da veia (intravenosa).

Com o objectivo de corrigir a sua anemia, a sua dose inicial de Nespo por quilograma do seu peso corporal será:

- 0,75 microgramas (uma vez de duas em duas semanas), ou
- 0,45 microgramas (uma vez por semana)

O seu médico tirar-lhe-á regularmente amostras de sangue para avaliar como a sua anemia está a responder e poderá ajustar a sua dose uma vez de 4 em 4 semanas conforme seja necessário.

Uma vez que a sua anemia esteja corrigida, o seu médico continuará a controlar regularmente o seu sangue e a sua dose pode ser ajustada de forma a manter o controle da sua anemia a longo prazo. O seu médico irá informá-lo caso a sua dose seja alterada.

Uma vez que a sua anemia esteja corrigida, o seu médico continuará a controlar regularmente o seu sangue e a sua dose pode ser ajustada de forma a manter o controle da sua anemia a longo prazo. Se lhe tem sido administrada uma dose de Nespo semanal, o seu médico pode alterar-lhe a dose para uma administração a cada duas semanas. Se tiver estado a receber uma administração a cada duas semanas, o seu médico poderá modificar o seu regime para uma única administração mensal.

A sua pressão arterial será também controlada regularmente, particularmente no início do seu tratamento.

Em alguns casos, o seu médico poderá pedir-lhe que tome um suplemento de ferro.

O seu médico poderá decidir alterar a forma como a injeção lhe é administrada (sob a pele ou dentro da veia). Caso isso aconteça, começará com a mesma dose que tem vindo a tomar e o seu médico tirará amostras de sangue para assegurar que a sua anemia continua a ser correctamente tratada.

Se o seu médico decidiu alterar o seu tratamento de r-HuEPO (eritropoietina produzida por engenharia genética) para Nespo, ele irá determinar se deve receber a injeção de Nespo uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. A via de administração é a mesma de r-HuEPO mas o seu médico dir-lhe-á quanto e quando deve tomar e se necessário ajustará a dose.

Se estiver a ser submetido a quimioterapia

Nespo é administrado uma vez por semana, ou uma vez a cada três semanas, por injeção única sob a pele.

Com o fim de corrigir a sua anemia, a dose inicial será:

- 500 microgramas administrada uma vez todas as três semanas (6,75 microgramas de Nespo por quilograma de peso corporal), ou
- 2,25 microgramas (uma vez por semana) de Nespo por quilograma do peso corporal.

O seu médico tirar-lhe-á regularmente amostras de sangue para avaliar como a sua anemia está a responder ao tratamento e poderá ajustar a sua dose conforme necessário. O seu tratamento continuará até aproximadamente 4 semanas após o fim da quimioterapia. O seu médico dir-lhe-á exactamente quando pode parar de tomar Nespo.

Nalguns casos, o seu médico pode recomendar que tome suplementos de ferro.

Se utilizar mais Nespo do que deveria

Não deverá ter problemas graves se tomar mais Nespo do que o necessário. Contudo, deverá contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tal ocorrer. No caso de se sentir mal deverá contactar imediatamente o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de administrar o Nespo

No caso de se esquecer de uma dose de Nespo deverá contactar o seu médico para decidir quando poderá ser administrada a dose seguinte.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Nespo pode ter efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários foram experimentados por alguns dos doentes a receberem Nespo:

Muito frequentes (observados em mais 10 em cada 100 doentes)

- Pressão arterial elevada (hipertensão)
- Retenção de líquidos (edema)

Frequentes (observados em mais 1 em cada 100 doentes)

- Coágulos sanguíneos (trombose)
- Erupção cutânea e/ou pele avermelhada
- Dor no local de injeção

Raros (observados em mais de 1 em cada 10 000 doentes)

- Reacções alérgicas graves, as quais podem incluir: _
- Reacções alérgicas súbitas com risco de vida (anafilaxia)
- Inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que pode causar dificuldade a engolir ou respirar (angioedema)
- Falta de ar (dispneia)
- Vermelhidão
- Comichão (urticária)

Muito Raros (observados em menos de 1 em cada 10 000 doentes)

- Aplasia Eritróide Pura (AEP) – (anemia, cansaço incomum, falta de energia)
- Convulsões (ataques ou crises convulsivas) foram comunicadas em doentes tratados com Nespo.

Caso experimente qualquer destes sintomas ou detecte quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR NESPO

Manter fora do alcance e da vista das crianças. Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Não utilizar o Nespo se pensa que este foi congelado.

Após retirar a seringa do frigorífico e deixá-la durante aproximadamente 30 minutos à temperatura ambiente, antes da injeção, esta deverá ser utilizada dentro dos próximos 7 dias ou eliminada.

Não utilize Nespo após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, a seguir a EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Nespo

O Nespo é fornecido em seringas pré-cheias contendo 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 ou 500 microgramas da substância activa: darbepoetina alfa.

O Nespo também contém fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Nespo e conteúdo da embalagem

Nespo é uma solução líquida incolor ou com um ligeiro tom pérola. Não deve ser utilizada se estiver turva ou com partículas visíveis.

O Nespo está disponível em embalagens de 1 e 4 seringas pré-cheias (podem não estar comercializadas todas as embalagens). As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister (1 e 4 seringas) quer em embalagens não blister (1 seringa).

Titular da Autorização de Introdução:

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

Fabricante:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holanda

Outras informações

Se necessitar de informação adicional sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado: .

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

7. INSTRUÇÕES PARA ADMINISTRAR A SERINGA PRÉ-CHEIA DE NESPO

Esta secção contém informação sobre como deve injectar o Nespo a si próprio. É importante salientar que não deve tentar injectar-se se não tiver recebido treino por parte do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Se tiver alguma dúvida sobre a auto-administração deve contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para obter os esclarecimentos necessários.

Como é que você ou outra pessoa que faça a injeção, deve utilizar Nespo seringa pré-cheia?

O seu médico prescreveu-lhe Nespo numa injeção para que seja administrada no tecido sob a pele. O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico deverão informá-lo sobre qual a dose de Nespo de que necessita e com que frequência devem ser administradas as injeções.

Equipamento de que necessita

Para administrar a si próprio uma injeção irá necessitar de:

- Uma seringa pré-cheia de Nespo; e
- Compressas embebidas em álcool ou um similar;

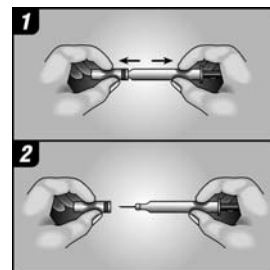
O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Nespo?

1. Retirar a seringa pré-cheia de Nespo do frigorífico. Deixar a seringa pré-cheia à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Isto tornará a administração mais confortável. Não aqueça a seringa de qualquer outro modo (por exemplo, não aqueça no micro-ondas nem em água quente). Adicionalmente, não deixe a seringa à luz solar directa.
2. Não agitar a seringa pré-cheia.
3. **Não remover** a protecção da seringa até estar pronto para a injeção.
4. Verificar se tem a dose correcta que o seu médico lhe prescreveu.
5. Verificar o prazo de validade no rótulo da seringa pré-cheia (EXP.). Não utilize se a data já tiver expirado, isto é, se já tiver passado o último dia do mês em referência.
6. Verificar o aspecto do Nespo. O Nespo deve ser um líquido transparente, incolor ou com um ligeiro tom pérola. Se estiver turvo ou com partículas no interior, não deverá utilizá-lo.
7. **Lavar bem as mãos.**
8. Instale-se num local confortável, bem iluminado e limpo e coloque todo o equipamento de que necessita ao seu alcance.

Como devo preparar a minha injeção de Nespo?

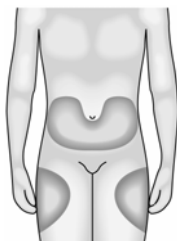
Antes de injectar Nespo deve seguir os seguintes passos:

1. Para evitar dobrar a agulha, retire suavemente a protecção da agulha sem torcer tal como mostram as figuras 1 e 2.
2. Não toque na agulha nem empurre o êmbolo.
3. Pode existir uma pequena bolha de ar no interior da seringa pré-cheia. Não tem de remover a bolha de ar antes da injeção. É inofensivo injectar a solução com a bolha de ar.



4. Poderá agora utilizar a seringa pré-cheia.

Onde devo administrar a injeção?



Os locais ideais para administrar a si próprio a injeção são os seguintes na parte superior da coxa; e no abdômen. Se for administrado por outra pessoa poderá ainda utilizar a parte e trás do braço.

Poderá alternar os locais onde administra a injeção se verificar que o local se encontra vermelho ou dorido.

Como administro a injeção?

1. Desinfecte a pele, limpando com uma compressa embebida em álcool, e agarre a pele (sem apertar) entre o dedo polegar e o indicativo.
2. Espete a agulha na pele como demonstrado pelo seu enfermeiro ou médico.
3. Puxe levemente o êmbolo de forma a verificar que não perfurou nenhuma veia. Se entrar sangue para dentro da seringa retire a agulha e espete-a num sítio diferente.
4. Empurre o êmbolo devagar e a uma velocidade constante, segurando sempre a pele entre os dois dedos, até a seringa estar vazia.
5. Retire a agulha e liberte a pele.
6. Se notar uma mancha de sangue no local de administração, pode pressionar com algodão ou gaze. Não esfregue o local de administração. Se necessário poderá cobrir o local da injeção com uma gaze.
7. Cada seringa deverá ser utilizada apenas para uma injeção. Não utilize qualquer quantidade de Nespo que ficar na seringa.

Lembre-se

Se tiver alguma problema ou dúvida não hesite em contactar o seu médico ou enfermeiro para obter esclarecimentos.

Eliminação das seringas usadas

- Não volte a colocar a tampa em seringas utilizadas, pois poderá picar-se acidentalmente.
- Mantenha as seringas usadas longe da vista e do alcance de crianças.
- A seringa pré-cheia utilizada deve ser eliminada de acordo com os requisitos locais. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Nespo 15 microgramas solução injectável em frascos para injectáveis
Nespo 25 microgramas solução injectável em frascos para injectáveis
Nespo 40 microgramas solução injectável em frascos para injectáveis
Nespo 60 microgramas solução injectável em frascos para injectáveis
darbepoetina alfa

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Neste folheto

1. O que é o Nespo e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Nespo
3. Como utilizar Nespo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Nespo
6. Outras informações

1. O QUE É O NESPO E PARA QUE É UTILIZADO?

O seu médico prescreveu-lhe Nespo (um antianémico) para o tratamento da sua anemia. A anemia manifesta-se quando o seu sangue não contém o número suficiente de glóbulos vermelhos e os sintomas podem ser fadiga, fraqueza e dificuldade em respirar.

Nespo actua exactamente como a hormona natural eritropoietina. A eritropoietina é produzida nos rins e estimula a medula óssea a produzir mais glóbulos vermelhos. A substância activa de Nespo é a darbepoetina alfa produzida por tecnologia genética em células do ovário do hamster chinês (CHO-K1).

Se tiver insuficiência renal crónica

Nespo é utilizado para o controlo da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (mau funcionamento do rim) em adultos e crianças.

Na insuficiência renal, o rim não produz a quantidade suficiente da hormona natural eritropoietina, que pode frequentemente provocar anemia.

O seu corpo demorará algum tempo a produzir mais glóbulos vermelhos, pelo que levará cerca de 4 semanas até notar algum efeito. A sua rotina normal de diálise não afectará a capacidade do Nespo tratar a sua anemia.

Se estiver a ser submetido a quimioterapia

Nespo é utilizado para tratar a anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide que estão a ser submetidos a quimioterapia.

Um dos principais efeitos secundários da quimioterapia é o de parar a produção da quantidade suficiente de células sanguíneas pela medula óssea. Inicialmente, somente os glóbulos brancos parecem ser afectados. Este facto é devido a os eritrócitos terem uma duração de vida muito mais longa no sangue circulante. Para o final do seu tratamento de quimioterapia, especialmente se tiver recebido muita quimioterapia, a contagem de glóbulos vermelhos pode diminuir, fazendo com que fique anémico.

2. ANTES DE UTILIZAR NESPO

NÃO UTILIZE Nespo:

- se lhe tiver sido diagnosticado pressão arterial elevada e não esteja a ser controlada com outros medicamentos prescritos pelo seu médico, ou
- se é alérgico ao Nespo (darbepoetina alfa), r-HuEPO ou a qualquer outro componente do Nespo.

Tome especial cuidado com Nespo

Por favor, informe o seu médico se sofre ou já sofreu de:

- pressão arterial elevada que está a ser controlada com outros medicamentos prescritos pelo seu médico;
- anemia das células falciformes;
- ataques epilépticos (crises convulsivas);
- convulsões (ataques ou crises convulsivas);
- doenças do fígado;
- ausência de resposta significativa a fármacos utilizados para tratar a anemia.

Precauções especiais

- Se tiver sintomas como cansaço e falta de energia fora do comum, isso pode significar que pode ter aplasia eritróide pura, que já foi reportado em doentes. Aplasia eritróide pura significa que o organismo parou ou reduziu a produção de glóbulos vermelhos o que causa anemia grave., Se sentir estes sintomas deve contactar o seu médico que decidirá qual a melhor opção para tratar a sua anemia.
- O seu médico deverá tentar manter os seus níveis de hemoglobina entre 10 e 12 g/dl.
- Se tiver insuficiência renal crónica, existe um risco acrescido de vir a ter problemas com o seu coração e vasos sanguíneos (acontecimentos cardiovasculares) caso os seus níveis de hemoglobina se mantenham muito altos.
- Se for um com cancro deve ter consciência que Nespo pode actuar como um factor de crescimento de células sanguíneas e em algumas situações pode ter um impacto negativo no seu

cancro. Dependendo da sua situação individual, pode ser preferível optar por uma transfusão sanguínea. Por favor, discuta este assunto com o seu médico.

- O uso indevido por pessoas saudáveis pode causar problemas de coração ou de circulação sanguínea que podem pôr em risco a vida.

Ao utilizar Nespo com outros medicamentos

A ciclosporina e o tacrolimus podem ser afectados pelo número de glóbulos vermelhos no seu sangue. É importante que diga ao seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos.

Por favor, informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Ao utilizar Nespo com alimentos e bebidas

Os alimentos e as bebidas não afectam o Nespo.

Gravidez e aleitamento

Nespo não foi testado em mulheres grávidas. É importante que informe o seu médico se:

- estiver grávida;
- pensa poder estar grávida; ou
- planeia engravidar

Não se sabe se a darbepoetina alfa é excretada no leite humano. Deve interromper a amamentação se for utilizar o Nespo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Nespo não deve afectar a capacidade de condução ou de utilização de máquinas.

3. COMO UTILIZAR NESPO

Após análises de sangue, o seu médico decidiu que precisa de Nespo uma vez que a seu nível de hemoglobina é igual ou inferior a 10 g/dl. O seu médico dir-lhe-á a quantidade e frequência correctas de Nespo que irá tomar de modo a manter os níveis de hemoglobina entre os 10 e os 12 g/dl. Isto poderá variar consoante é um adulto ou uma criança.

Se tiver insuficiência renal crónica

O Nespo é administrado por uma única injeção uma vez por semana, uma injeção a cada duas semanas, ou por uma injeção mensal, sob a pele (subcutânea) ou dentro da veia (intravenosa).

Com o objectivo de corrigir a sua anemia, a sua dose inicial de Nespo por quilograma do seu peso corporal será:

- 0,75 microgramas (uma vez de duas em duas semanas), ou
- 0,45 microgramas (uma vez por semana)

O seu médico tirar-lhe-á regularmente amostras de sangue para avaliar como a sua anemia está a responder e poderá ajustar a sua dose uma vez de 4 em 4 semanas conforme seja necessário.

Uma vez que a sua anemia esteja corrigida, o seu médico continuará a controlar regularmente o seu sangue e a sua dose pode ser ajustada de forma a manter o controle da sua anemia a longo prazo. O seu médico irá informá-lo caso a sua dose seja alterada..

A sua pressão arterial será também controlada regularmente, particularmente no início do seu tratamento.

Em alguns casos, o seu médico poderá pedir-lhe que tome um suplemento de ferro.

O seu médico poderá decidir alterar a forma como a injeção lhe é administrada (sob a pele ou dentro da veia). Caso isso aconteça, começará com a mesma dose que tem vindo a tomar e o seu médico tirará amostras de sangue para assegurar que a sua anemia continua a ser correctamente tratada.

Se o seu médico decidiu alterar o seu tratamento de r-HuEPO (eritropoietina produzida por engenharia genética) para Nespo, ele irá determinar se deve receber a injeção de Nespo uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. A via de administração é a mesma de r-HuEPO mas o seu médico dir-lhe-á quanto e quando deve tomar e se necessário ajustará a dose.

Se estiver a ser submetido a quimioterapia

Nespo é administrado uma vez por semana, ou uma vez a cada três semanas, por injeção única sob a pele.

A fim de corrigir a sua anemia, a dose inicial será:

- 500 microgramas administrada uma vez todas as três semanas (6,75 microgramas de Nespo por quilograma de peso corporal), ou
- 2,25 microgramas (uma vez por semana) de Nespo por quilograma do peso corporal.

O seu médico tirar-lhe-á regularmente amostras de sangue para avaliar como a sua anemia está a responder ao tratamento e poderá ajustar a sua dose conforme necessário. O seu tratamento continuará até aproximadamente 4 semanas após o fim da quimioterapia. O seu médico dir-lhe-á exactamente quando pode parar de tomar Nespo.

Nalguns casos, o seu médico pode recomendar que tome suplementos de ferro.

Se utilizar mais Nespo do que deveria

Não deverá ter problemas graves se tomar mais Nespo do que o necessário. Contudo, deverá contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tal ocorrer. No caso de se sentir mal deverá contactar imediatamente o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de administrar o Nespo

No caso de se esquecer de uma dose de Nespo deverá contactar o seu médico para decidir quando poderá ser administrada a dose seguinte.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Nespo pode ter efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários foram experimentados por alguns dos doentes a receberem Nespo:

Muito frequentes (observados em mais 10 em cada 100 doentes)

- Pressão arterial elevada (hipertensão)
- Retenção de líquidos (edema)

Frequentes (observados em mais 1 em cada 100 doentes)

- Coágulos sanguíneos (trombose)
- Erupção cutânea e/ou pele avermelhada
- Dor no local de injeção

Raros (observados em mais de 1 em cada 10 000 doentes)

- Reações alérgicas graves, as quais podem incluir:
- Reações alérgicas súbitas com risco de vida (anafilaxia)
- Inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que pode causar dificuldade a engolir ou respirar (angioedema)
- Falta de ar (dispneia)
- Vermelhidão
- Comichão (urticária)

Muito Raros (observados em menos de 1 em cada 10 000 doentes)

-)
- Aplasia Eritróide Pura (AEP) – (anemia, cansaço incomum, falta de energia)
- Convulsões (ataques ou crises convulsivas) foram comunicadas em doentes tratados com Nespo.

Caso experimente algum destes sintomas ou detecte quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico

5. COMO CONSERVAR NESPO

Manter fora do alcance e da vista das crianças. Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Não utilizar o Nespo se pensa que este foi congelado.

Após retirar o frasco do frigorífico e deixá-la durante aproximadamente 30 minutos à temperatura ambiente, antes da injeção, este deverá ser utilizado dentro dos próximos 7 dias ou eliminado.

Não utilize Nespo após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, a seguir a EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Nespo

O Nespo é fornecido em frasco para injectáveis contendo 15, 25, 40 ou 60 microgramas da substância activa: darbepoetina alfa.

O Nespo também contém fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Nespo e conteúdo da embalagem

Nespo é uma solução líquida incolor ou com um ligeiro tom pérola. Não deve ser utilizada se estiver turva ou com partículas visíveis.

O Nespo está disponível em embalagens de 1 e 4 frascos para injectáveis (podem não estar comercializadas todas as embalagens)

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holanda

Outras informações

Se necessitar de informação adicional sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Nespo 10 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 15 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 20 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 30 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 40 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 50 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 60 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 80 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 100 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 130 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 150 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 300 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
Nespo 500 microgramas solução injectável em caneta pré-cheia (SureClick)
darbepoetina alfa

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.

Caso ainda tenha dúvidas, consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Neste folheto

1. O que é o Nespo e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Nespo
3. Como utilizar Nespo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Nespo
6. Outras informações
7. Instruções para administrar a caneta pré-cheia de Nespo

1. O QUE É O NESPO E PARA QUE É UTILIZADO

O seu médico prescreveu-lhe Nespo (um antianémico) para o tratamento da sua anemia. A anemia manifesta-se quando o seu sangue não contém o número suficiente de glóbulos vermelhos e os sintomas podem ser fadiga, fraqueza e dificuldade em respirar.

Nespo actua exactamente como a hormona natural eritropoietina. A eritropoietina é produzida nos rins e estimula a medula óssea a produzir mais glóbulos vermelhos. A substância activa de Nespo é a darbepoetina alfa produzida por tecnologia genética em células do ovário do hamster chinês (CHO-K1).

Se tiver insuficiência renal crónica

O Nespo é utilizado para o controlo da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica (mau funcionamento do rim) em adultos e crianças. Na insuficiência renal, o rim não produz a quantidade suficiente da hormona natural eritropoietina, que pode frequentemente provocar anemia.

O seu corpo demorará algum tempo a produzir mais glóbulos vermelhos, pelo que levará cerca de quatro semanas até notar algum efeito. A sua rotina normal de diálise não afectará a capacidade do Nespo tratar a sua anemia.

Se estiver a ser submetido a quimioterapia

Nespo é utilizado para tratar a anemia sintomática em doentes oncológicos adultos com doença maligna não-mielóide que estão a ser submetidos a quimioterapia.

Um dos principais efeitos secundários da quimioterapia é o de parar a produção da quantidade suficiente de células sanguíneas pela medula óssea. Inicialmente, somente os glóbulos brancos parecem ser afectados. Este facto é devido aos eritrócitos terem uma duração de vida muito mais longa no sangue circulante. Para o final do seu tratamento de quimioterapia, especialmente se tiver recebido muita quimioterapia, a contagem de glóbulos vermelhos pode diminuir, fazendo com que fique anémico.

2. ANTES DE UTILIZAR NESPO

Não utilize Nespo:

- se lhe tiver sido diagnosticado pressão arterial elevada e não esteja a ser controlada com outros medicamentos prescritos pelo seu médico, ou
- se é alérgico ao Nespo (darbepoetina alfa), r-HuEPO ou a qualquer outro componente do Nespo.

Tome especial cuidado com Nespo

Por favor, informe o seu médico se sofre ou já sofreu de:

- pressão arterial elevada que está a ser controlada com outros medicamentos prescritos pelo seu médico;
- anemia das células falciformes;
- ataques epilépticos (crises convulsivas);
- convulsões (ataques ou crises convulsivas)
- doenças do fígado;
- ausência de resposta significativa a fármacos utilizados para tratar a anemia; ou
- alergia ao látex (a protecção da agulha na caneta pré-cheia contém um derivado do látex).

Precauções especiais

- Se tiver sintomas como cansaço e falta de energia fora do comum, isso pode significar que pode ter aplasia eritróide pura, que já foi reportado em doentes. Aplasia eritróide pura significa que o organismo parou ou reduziu a produção de glóbulos vermelhos o que causa anemia grave., Se sentir estes sintomas deve contactar o seu médico que decidirá qual a melhor opção para tratar a sua anemia.
- O seu médico deverá tentar manter os seus níveis de hemoglobina entre 10 e 12 g/dl.

- Se tiver insuficiência renal crónica, existe um risco acrescido de vir a ter problemas com o seu coração e vasos sanguíneos (acontecimentos cardiovasculares) caso os seus níveis de hemoglobina se mantenham muito altos.
- Se for um com cancro deve ter consciencia que Nespo pode actuar como factor de crescimento de células sanguíneas e em algumas situações pode ter um impacto negativo no seu cancro. Dependendo da sua situação individual, pode ser preferível optar por uma transfusão sanguínea. Por favor, discuta este assunto com o seu médico.
- O uso indevido por pessoas saudáveis pode causar problemas de coração ou de circulação sanguínea que podem pôr em risco a vida.

Ao utilizar Nespo com outros medicamentos

A ciclosporina e o tacrolimus podem ser afectados pelo número de glóbulos vermelhos no seu sangue. É importante que diga ao seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos.

Por favor, informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Ao utilizar Nespo com alimentos e bebidas

Os alimentos e as bebidas não afectam o Nespo.

Gravidez e aleitamento

O Nespo não foi testado em mulheres grávidas. É importante que informe o seu médico se:

- estiver grávida;
- pensa poder estar grávida; ou
- planeia engravidar

Não se sabe se a darbepoetina alfa é excretada no leite humano. Deve interromper a amamentação se for utilizar o Nespo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Nespo não deve afectar a capacidade de condução ou de utilização de máquinas.

3. COMO UTILIZAR A CANETA PRÉ-CHEIA DE NESPO

Após análises de sangue, o seu médico decidiu que precisa de Nespo uma vez que a seu nível de hemoglobina é igual ou inferior a 10 g/dl. A sua injeção deverá ser administrada debaixo da pele (subcutânea) e por isso pode utilizar a caneta pré-cheia de Nespo. O seu médico dir-lhe-á a quantidade e frequência correctas de Nespo que irá tomar de modo a manter os níveis de hemoglobina entre os 10 e os 12 g/dl. Isto poderá variar consoante é um adulto ou uma criança.

Administrar a si próprio a injeção de Nespo

O seu médico decidiu que a caneta pré-cheia de Nespo é a melhor maneira para você ou um enfermeiro administrarem a injeção de Nespo. Se assim for, o seu médico ou a enfermeiro demonstrarão como injectar Nespo a si próprio. Não tente injectar a si próprio o medicamento se não foi devidamente treinado. **Nunca deve injectar a si mesmo o Nespo numa veia. A caneta pré-cheia foi desenvolvida unicamente para administração subcutânea.**

Leia a secção do final deste folheto para obter mais informações sobre como utilizar a caneta pré-cheia.

Se tiver insuficiência renal crónica

O Nespo em caneta pré-cheia é administrado por uma única injeção, uma vez por semana, ou uma vez a cada duas semanas, ou uma vez por mês.

Com o objectivo de corrigir a sua anemia, a sua dose inicial de Nespo por quilograma de peso corporal será:

- 0,75 microgramas (uma vez de duas em duas semanas), ou
- 0,45 microgramas (uma vez por semana).

O seu médico tirar-lhe-á regularmente amostras de sangue para avaliar como a sua anemia está a responder e poderá ajustar a sua dose uma vez de 4 em 4 semanas conforme seja necessário.

Uma vez que a sua anemia esteja corrigida, o seu médico continuará a controlar regularmente o seu sangue e a sua dose pode ser ajustada de forma a manter o controle da sua anemia a longo prazo. O seu médico irá informá-lo caso a sua dose seja alterada.

A sua pressão arterial será também controlada regularmente, particularmente no início do seu tratamento.

Em alguns casos, o seu médico poderá pedir-lhe que tome um suplemento de ferro.

O seu médico poderá decidir alterar a forma como a injeção lhe é administrada (deixar de administrar sob a pele e passar a administrar dentro da veia). Caso isso aconteça, começará com a mesma dose que tem vindo a tomar e o seu médico tirará amostras de sangue para assegurar que a sua anemia continua a ser correctamente tratada.

Se o seu médico decidiu alterar o seu tratamento de r-HuEPO (eritropoietina produzida por engenharia genética) para Nespo, ele irá determinar se deve receber a injeção de Nespo uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. A via de administração é a mesma de r-HuEPO mas o seu médico dir-lhe-á quanto e quando deve tomar e se necessário ajustará a dose.

Se estiver a ser submetido a quimioterapia

Nespo é administrado através de uma injeção única sob a pele), quer uma vez por semana, quer uma vez a cada três semanas.

Com o fim de corrigir a sua anemia, a dose inicial será:

- 500 microgramas administrada uma vez todas as três semanas (6,75 microgramas de Nespo por quilograma de peso corporal), ou
- 2,25 microgramas (uma vez por semana) de Nespo por quilograma do peso corporal.

O seu médico tirar-lhe-á regularmente amostras de sangue para avaliar como a sua anemia está a responder ao tratamento e poderá ajustar a sua dose conforme necessário. O seu tratamento continuará até aproximadamente 4 semanas após o fim da quimioterapia. O seu médico dir-lhe-á exactamente quando pode parar de tomar Nespo.

Nalguns casos, o seu médico pode recomendar que tome suplementos de ferro.

Se utilizar mais Nespo do que deveria

Não deverá ter problemas graves se tomar mais Nespo do que o necessário. Contudo, deverá contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tal ocorrer. No caso de se sentir mal deverá contactar imediatamente o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de administrar o Nespo

No caso de se esquecer de uma dose de Nespo deverá contactar o seu médico para decidir quando poderá ser administrada a dose seguinte.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Nespo pode ter efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários foram experimentados por alguns dos doentes a receberem Nespo:

Muito frequentes (observados em mais 10 em cada 100 doentes)

- Pressão arterial elevada (hipertensão)
- Retenção de líquidos (edema)

Frequentes (observados em mais 1 em cada 100 doentes)

- Coágulos sanguíneos (trombose)
- Erupção cutânea e/ou pele avermelhada
- Dor no local de injeção

Raros (observados em mais de 1 em cada 10 000 doentes)

Reacções alérgicas graves as quais podem incluir:

- Reacções alérgicas súbitas com risco de vida (anafilaxia)
- Inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que pode causar dificuldade a engolir ou respirar (angioedema)
- Falta de ar (dispneia)
- Vermelhidão
- Comichão (urticária)

Muito Raros (observados em menos de 1 em cada 10 000 doentes)

- Aplasia Eritróide Pura (AEP) – (anemia, cansaço incomum, falta de energia)

Convulsões (ataques ou crises convulsivas) foram comunicadas em doentes tratados com Nespo.

Caso experimente qualquer destes sintomas ou detecte quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR NESPO

Manter fora do alcance e da vista das crianças. Manter a caneta pré-cheia na embalagem original para proteger da luz.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Não utilizar o Nespo se pensa que este foi congelado.

Após retirar a caneta do frigorífico e deixá-la durante aproximadamente 30 minutos à temperatura ambiente, antes da injeção, esta deverá ser utilizada dentro dos próximos 7 dias ou eliminada.

Não utilize Nespo após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, a seguir a EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Nespo

O Nespo (SureClick) é fornecido numa caneta pré-cheia contendo 10, 15, 20, 30 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 ou 500 microgramas da substância activa: darbepoetina alfa.

O Nespo também contém fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Nespo e conteúdo da embalagem

Nespo é uma solução líquida incolor ou com um ligeiro tom pérola. Não deve ser utilizada se estiver turva ou com partículas visíveis.

O Nespo (SureClick) está disponível em embalagens de 1 ou 4 canetas pré-cheias (podem não estar comercializadas todas as embalagens).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

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

Fabricante:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holanda

Outras informações

Se necessitar de informação adicional sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

7. INSTRUÇÕES PARA ADMINISTRAR A CANETA PRÉ-CHEIA DE NESPO (SURECLICK)

Esta secção contém informação sobre como utilizar apropriadamente o Nespo caneta pré-cheia. É importante salientar que não deve tentar injectar-se se não tiver recebido treino por parte do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Se tiver questões sobre como injectar contacte, por favor o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para auxílio.

Como é que você ou outra pessoa que faça a injeção, deve utilizar Nespo caneta pré-cheia (SureClick)?

O seu médico prescreveu-lhe Nespo caneta pré-cheia para que seja administrada no tecido sob a pele. O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico deverão informá-lo sobre qual a dose de Nespo de que necessita e com que frequência devem ser administradas as injeções. Utilize cada caneta pré-cheia para uma única administração.

Equipamento:

Para administrar a si próprio uma injeção irá necessitar de:

- Uma nova caneta pré-cheia de Nespo; e
- Compressas embebidas em álcool ou similar;

Preparação para a injeção de Nespo

1. Retirar a caneta pré-cheia de Nespo do frigorífico. Deixar a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Isto tornará a administração mais confortável. Não aqueça a caneta de qualquer outro modo (por exemplo, não aqueça no micro-ondas nem em água quente). Adicionalmente, não deixe a caneta à luz solar directa..
2. Não agitar a caneta pré-cheia.
3. **Não retirar** a protecção cinzenta da agulha da caneta pré-cheia até estar pronto para se injectar.
4. Verificar se tem a dose correcta que o seu médico lhe prescreveu.
5. Verificar o prazo de validade no rótulo da caneta pré-cheia (EXP.). Não utilize se a data tiver passado o último dia do mês impresso.
6. Verificar o aspecto do Nespo através da janela de verificação. O Nespo deve ser um líquido transparente ou com um ligeiro tom pérola. Se estiver turvo ou com partículas no interior não deverá utilizá-lo.
7. **Lavar bem as mãos.**
8. Instale-se num local confortável, bem iluminado e limpo e coloque todo o equipamento de que necessita ao seu alcance.



7a. Escolha e preparação do local de injeção

1. Escolha o local de injeção

O local de injeção deve ser firme para que a caneta possa funcionar adequadamente.

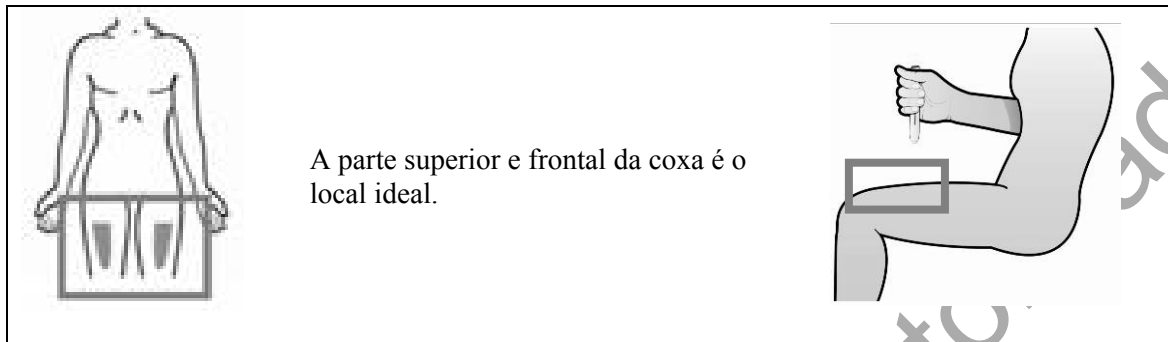
O local ideal para a administração da caneta pré-cheia de Nespo é a parte superior da coxa.

Alternar local de injeção:

Pode alternar o local de injeção de modo a evitar que um local fique dorido.

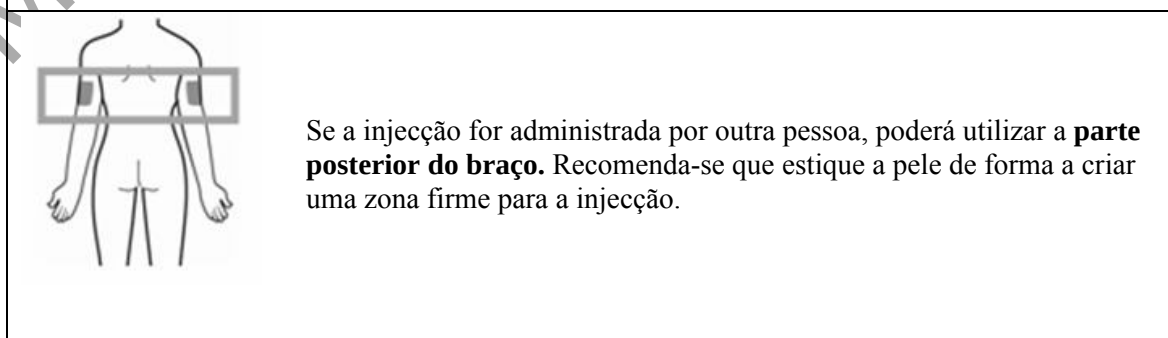
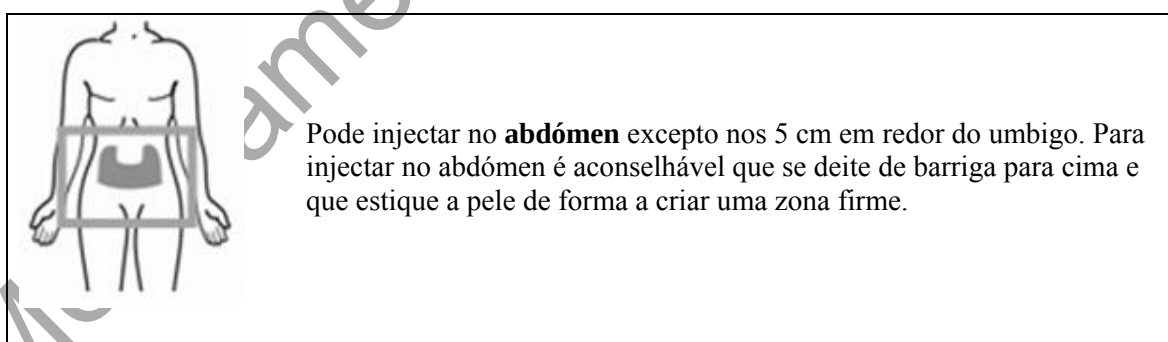
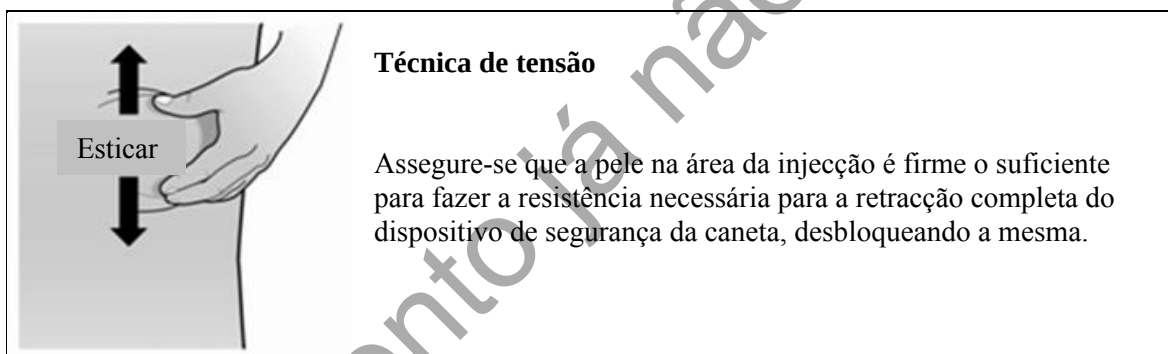
Não seleccionar para injeção áreas em que a pele seja muito macia, ferida, vermelha ou dura. Evitar áreas com cicatrizes e estrias.

2a. Instruções para o local ideal para injeção



2b. Instruções para alternar o local de injeção

Quando alternar o local de injeção, é particularmente importante que crie uma superfície com tensão suficiente que permita completar a injeção com sucesso.

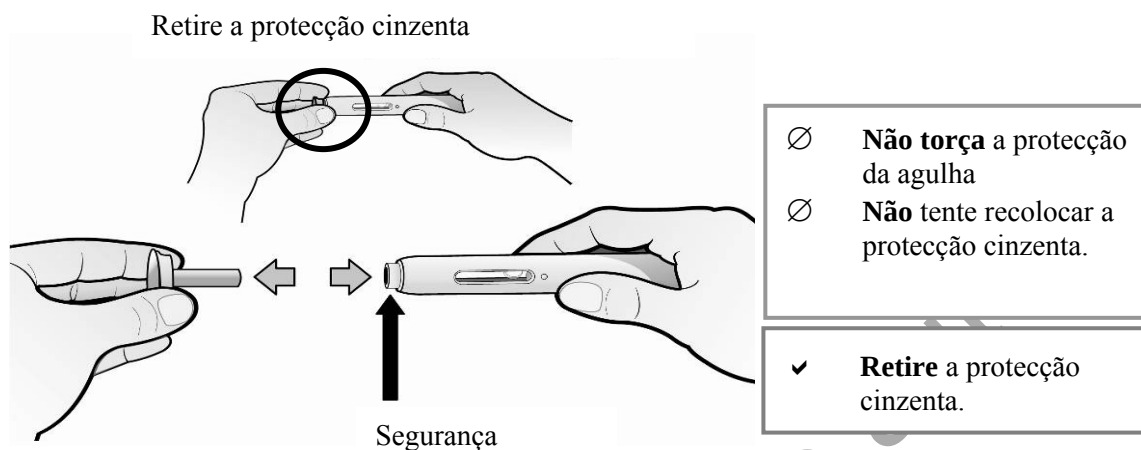


3. Prepare o local

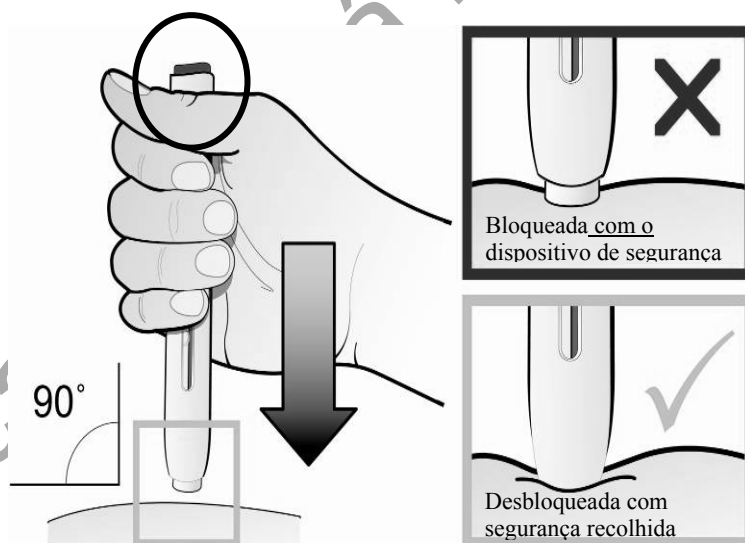
Prepare o local de injeção onde irá administrar o Nespo, limpando com uma compressa embebida em álcool. **Não toque novamente nessa área antes da injeção.**

7b. Injetar Nespo utilizando a caneta pré-cheia

1. Retirar a protecção cinzenta.



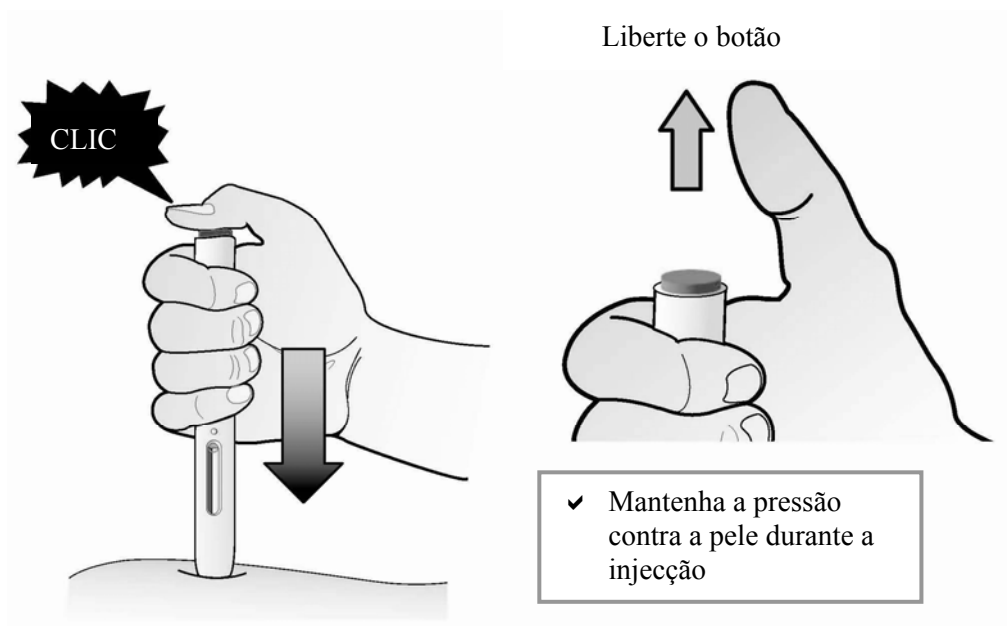
2. Não toque no botão vermelho. Pressione a caneta pré-cheia contra a pele para recolher o dispositivo de segurança.



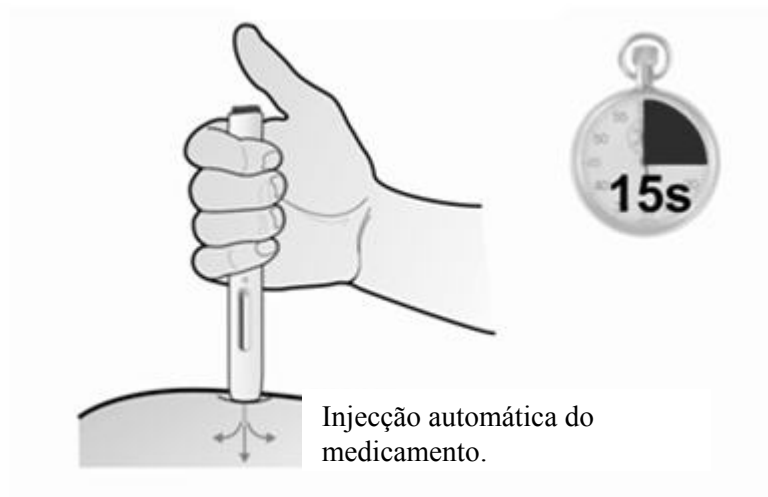
Ø **Não premir** o botão vermelho até que o dispositivo de segurança esteja completamente recolhido,

- ✓ **Fazer a pressão suficiente** para que o dispositivo de segurança seja completamente recolhido e o botão vermelho desbloqueado.
- ✓ **Manter** a caneta pré-cheia com ângulo de 90° em relação ao local de injeção.

3. Pressione o botão vermelho e liberte-o.



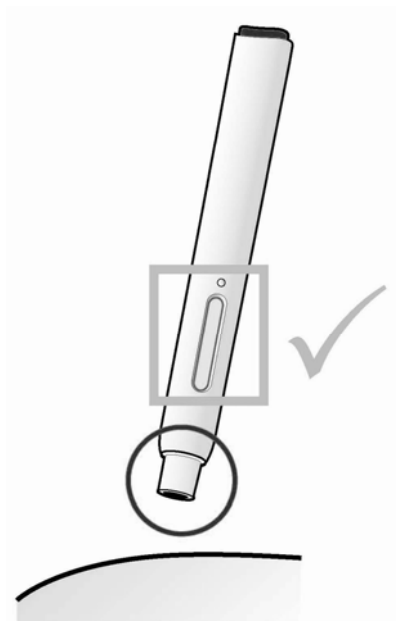
4. Conte calmamente até 15 segundos para que a injeção termine.



Ø Não mova a caneta pré-cheia durante a injeção

- ✓ Espere que a injeção termine antes de aliviar a pressão.
- ✓ Poderá ouvir um Segundo Click com o retorno do botão vermelho à posição inicial

5. Verifique a janela de inspecção para confirmar que a injeção foi completa



Segurança activada

- ✓ **Verifique** que a janela de administração ficou amarela.
! Se não estiver amarela deverá contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Poderá ocorrer um pequeno sangramento no local de injeção. Pressione com um algodão ou uma gaze.

Não esfregue o local de injeção. Se necessário cubra o local de injeção com uma gaze.

Lembre-se

Se tiver algum problema, peça ajuda ao seu médico ou enfermeiro.

Eliminação das canetas pré-cheias usadas

- A caneta pré-cheia de Nespo NUNCA deverá ser re-utilizada.
- NUNCA coloque a protecção cinzenta de volta na agulha..
- A caneta pré-cheia usada deve ser eliminada de acordo com os requisitos locais. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

Inserir opcionalmente separata adicional:

À frente- Nespo guia dos primeiros passos:

PORTUGUÊS	Nespo caneta pré-cheia (SureClick) – Leia o folheto informativo antes da utilização			
	O local ideal é a parte superior e frontal da coxa	Os locais alternativos são o abdómen ou a parte posterior do braço	<u>Esticar a pele nos locais de injeção alternativos</u> Esticar O local da injeção deve estar firme e apertado	Virar para ver etapas da injeção

Atrás- Nespo guia dos primeiros passos:

PORTUGUÊS	(1)	(2) Não toque no botão vermelho. Pressione a caneta contra a pele para recolher (desbloquear) o dispositivo de segurança X Bloqueada ✓ Desbloqueada	(3) Pressione o botão vermelho e liberte-o Clique Mantenha a pressão contra a pele	(4) Conte calmamente até 15 segundos para que a injeção termine.	(5) Verifique a janela ✓ Completa quando estiver amarela
	Ø Não torça a protecção da agulha				