

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 10 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 10 micrograme în 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă..

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată, dacă este necesar, pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2, g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemiei trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. Pacienților nedializați care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemiei trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoeză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatice, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoetină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoetină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancer avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii,

de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave, la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se

datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoeza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie, s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost $> 13 \text{ g/dl}$; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană

recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutanate. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boală renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boală renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boală renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($\text{ASC}[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $\text{ASC}(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $\text{ASC}(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boală renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost, de asemenea, similar pentru

pacienții adulți, copii și adolescenți cu boală renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 µg/kg la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat nici un efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 10 µg Nespo soluție injectabilă în 0,4 ml (25 µg/ml).

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/001 cutie cu 1 seringă preumplută în blister

EU/1/01/184/002 cutie cu 4 seringi preumplute în blister

EU/1/01/184/033 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001

Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 15 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 15 micrograme în 0,375 ml (40 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non – mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă..

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați și convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo (µg/săptămână) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două

săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de $1\text{g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g}/\text{săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO ($\text{UI}/\text{săptămână}$) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească,

administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μ g (6,75 μ g/kg) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μ g/kg corp. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μ g, 300 μ g și 150 μ g.

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoeză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (97,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave, la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo, la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie, s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie de eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoetină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutan comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasă din frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie ori folosită în cel mult 7 zile ori aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 15 µg Nespo soluție injectabilă în 0,375 ml (40 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/003 cutie cu 1 seringă preumplută în blister
EU/1/01/184/004 cutie cu 4 seringi preumplute în blister
EU/1/01/184/034 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 20 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 20 micrograme alfa în 0,5 ml (40 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 $\mu\text{g/kg}$, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 $\mu\text{g/kg}$, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (125 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două

săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de $1\text{g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g}/\text{săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO ($\text{UI}/\text{săptămână}$) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($8,7 \text{ mmol}/\text{l}$) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească,

administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μ g (6,75 μ g/kg) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μ g/kg corp. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μ g, 300 μ g și 150 μ g.

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoeză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoetină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoetină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave, la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, angioedeme, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un

răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoietina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi

explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 µg/kg la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatică până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asocieră cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placenta a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 20 µg Nespo soluție injectabilă în 0,5 ml (40 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/005 cutie cu 1 seringă preumplută în blister

EU/1/01/184/006 cutie cu 4 seringi preumplute în blister

EU/1/01/184/035 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001

Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 30 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 30 micrograme în 0,3 ml (100 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non – mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza doza cu aproximativ %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. Concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată la pacienții cu insuficiență renală cronică cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Pacienții trebuie sfătuiți în ceea ce privește importanța respectării tratamentului antihipertensiv și a regimului alimentar. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl, (7,5 mmol/l) cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cu insuficiență renală cronică cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoeza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoetină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulatorie a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 μ g/kg, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri

farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbopoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbopoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 $\mu\text{g/kg}$ săptămânal și 3 - 9 $\mu\text{g/kg}$ o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 μg darbopoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbopoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placenta a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 30 µg Nespo soluție injectabilă în 0,3 ml (100 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate .

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/007 cutie cu 1 seringă preumplută în blister
EU/1/01/184/008 cutie cu 4 seringi preumplute în blister
EU/1/01/184/036 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 40 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 40 micrograme în 0,4 ml (100 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non – mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă..

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată periodic la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitul de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatice, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancer avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii,

de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se

datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoeza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană

recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 µg/kg la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatică până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asocieri cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placenta a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 40 µg Nespo soluție injectabilă în 0,4 ml (100 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate .

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/009 cutie cu 1 seringă preumplută în blister
EU/1/01/184/010 cutie cu 4 seringi preumplute în blister
EU/1/01/184/037 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 50 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 50 micrograme în 0,5 ml (100 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă..

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μ g (6,75 μ g/kg) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μ g/kg corp. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μ g, 300 μ g și 150 μ g.

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos. Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (97,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii cutanat și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un

răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoietina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi

explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 µg/kg la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatică până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asocieri cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placenta a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 50 µg Nespo soluție injectabilă în 0,5 ml (100 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate .

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/011 cutie cu 1 seringă preumplută în blister
EU/1/01/184/012 cutie cu 4 seringi preumplute în blister
EU/1/01/184/038 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 60 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 60 micrograme în 0,3 ml (200 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitul de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatice, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studiile clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un

răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoietina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi

explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 µg/kg la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatică până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asocieră cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placenta a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 60 µg Nespo soluție injectabilă în 0,3 ml (200 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate .

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/013 cutie cu 1 seringă preumplută în blister
EU/1/01/184/014 cutie cu 4 seringi preumplute în blister
EU/1/01/184/039 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 80 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 80 micrograme în 0,4 ml (200 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 124 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă..

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei..

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemie trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemie trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitul de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatice, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (PRCA), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii,

de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți. 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie,

etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoeiza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoietina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi

explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimuloare a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienți cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 µg/kg la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatică până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asocieră cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placenta a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 80 µg Nespo soluție injectabilă în 0,4 ml (200 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate .

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/015 cutie cu 1 seringă preumplută în blister
EU/1/01/184/016 cutie cu 4 seringi preumplute în blister
EU/1/01/184/040 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 100 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 100 micrograme în 0,5 ml (200 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă..

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 $\mu\text{g/kg}$, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 $\mu\text{g/kg}$, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g/2 săptămâni}$) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO

administrare într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească,

administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l)). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μ g (6,75 μ g/kg) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μ g/kg corp. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μ g, 300 μ g și 150 μ g.

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoeză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancer avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un

interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 100 µg Nespo soluție injectabilă în 0,5 ml (200 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate .

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(LE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/017 cutie cu 1 seringă preumplută în blister
EU/1/01/184/018 cutie cu 4 seringi preumplute în blister
EU/1/01/184/041 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 130 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 130 micrograme în 0,65 ml (200 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă..

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μ g (6,75 μ g/kg) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μ g/kg corp. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μ g, 300 μ g și 150 μ g.

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos. Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cu boală cronică renală cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/riteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie,

etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoeza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoietina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi

explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimuloare a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($\text{ASC}[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $\text{ASC}(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $\text{ASC}(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 µg/kg la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatică până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asocieră cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placenta a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 130 µg Nespo soluție injectabilă în 0,65 ml (200 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate .

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/069 cutie cu 1 seringă preumplută în blister
EU/1/01/184/070 cutie cu 4 seringi preumplute în blister
EU/1/01/184/071 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 150 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 150 micrograme în 0,3 ml (500 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți, și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 până la 50%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatic induse de chimioterapie e la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. Concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii,

de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie,

etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoeiza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoietina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi

explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

.5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 µg/kg la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatică până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asocieră cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placenta a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 150 µg Nespo soluție injectabilă în 0,3 ml (500 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate .

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/019 cutie cu 1 seringă preumplută în blister
EU/1/01/184/020 cutie cu 4 seringi preumplute în blister
EU/1/01/184/042 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 300 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 300 micrograme în 0,6 ml (500 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. Nespo poate fi administrat fie subcutanat, fie intravenos. Administrarea subcutanată este de O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemie trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemie trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. Concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l) (. Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos. Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoeză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza cailor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu ICR care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li s-a administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 300 µg Nespo soluție injectabilă în 0,6 ml (500 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate .

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/021 cutie cu 1 seringă preumplută în blister
EU/1/01/184/022 cutie cu 4 seringi preumplute în blister
EU/1/01/184/043 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 500 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 500 micrograme în 1 ml (500 µg/ml)

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în seringi preumplute. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. Concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple)

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută sau patru seringi preumplute cu 500 µg Nespo soluție injectabilă în 1 ml (500 µg/ml)

Seringile pot fi ambalate fie în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi), fie fără blistere (cutie cu 1 seringă).

Seringile sunt fabricate din sticlă tip 1, cu ace din oțel mărimea 27. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate .

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-o singură seringă. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/031 cutie cu 1 seringă preumplută în blister
EU/1/01/184/032 cutie cu 4 seringi preumplute în blister
EU/1/01/184/044 cutie cu 1 seringă preumplută fără blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 15 micrograme, soluție injectabilă în flacon.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține darbepoetină alfa 15 micrograme în 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în flacon.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în flacoane. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă..

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a menține hemoglobina la acest nivel terapeutic. Dacă este necesar, poate fi scăzută doza în continuare pentru a se asigura că nivelul hemoglobinei nu depășește 13 g/dl.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoeză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave, la darbepoetina alfa inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu ICR care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu 1 sau 4 flacoane din sticlă transparentă cu dopuri din cauciuc cu 15 µg Nespo soluție injectabilă în 1 ml (15 µg/ml).

Flacoanele sunt fabricate din sticlă tip 1, cu dop de cauciuc din fluoropolimer.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur flacon. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa flaconul să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/023 cutie cu 1 flacon
EU/1/01/184/024 cutie cu 4 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 25 micrograme, soluție injectabilă în flacon

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține darbepoetina alfa 25 micrograme în 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în flacon.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în flacoane. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei..

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari..

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficăce.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 13 g/dl (8,1 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea oricărui tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancer avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (97,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu ICR care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu 1 sau 4 flacoane din sticlă transparentă cu dopuri din cauciuc cu 25 µg Nespo soluție injectabilă în 1 ml (25 µg/ml).

Flacoanele sunt fabricate din sticlă tip 1, cu dop de cauciuc din fluoropolimer.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur flacon. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa flaconul să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/025 cutie cu 1 flacon
EU/1/01/184/026 cutie cu 4 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 40 micrograme, soluție injectabilă în flacon

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține darbepoetină alfa 40 micrograme în 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în flacon.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în flacoane. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 $\mu\text{g/kg}$, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 $\mu\text{g/kg}$, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două

săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de $1\text{g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g}/\text{săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO ($\text{UI}/\text{săptămână}$) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească,

administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μ g (6,75 μ g/kg) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μ g/kg corp. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μ g, 300 μ g și 150 μ g.

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoeză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatice, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoetină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoetină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 13 g/dl (8,1 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studiile clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoeza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt

diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoetină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulatorie a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 $\mu\text{g/kg}$ săptămânal și 3 - 9 $\mu\text{g/kg}$ o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o

acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 μg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu 1 sau 4 flacoane din sticlă transparentă cu dopuri din cauciuc cu 40 µg Nespo soluție injectabilă în 1 ml (40 µg/ml).

Flacoanele sunt fabricate din sticlă tip 1, cu dop de cauciuc din fluoropolimer.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur flacon. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa flaconul să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/027 cutie cu 1 flacon
EU/1/01/184/028 cutie cu 4 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 60 micrograme, soluție injectabilă în flacon

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține darbepoetină alfa 60 micrograme în 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în flacon.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo se furnizează gata de utilizare, în flacoane. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 $\mu\text{g/kg}$, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 $\mu\text{g/kg}$, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficăce.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu ICR care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoetină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu 1 sau 4 flacoane din sticlă transparentă cu dopuri din cauciuc cu 60 µg Nespo soluție injectabilă în 1 ml (60 µg/ml).

Flacoanele sunt fabricate din sticlă tip 1, cu dop de cauciuc din fluoropolimer.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur flacon. Orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente trebuie injectate. A nu se agita. A se lăsa flaconul să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație și se injectează încet pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/029 cutie cu 1 flacon
EU/1/01/184/030 cutie cu 4 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 10 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 10 micrograme în 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg}$ corp. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (ICR) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 13 g/dl (8,1 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii,

de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu ICR care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii cutanat și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie,

etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoeiza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoietina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi

explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 µg/kg la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatică până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asocieri cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placenta a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute care conțin 10 µg Nespo soluție injectabilă în 0,4 ml (25 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). A se vedea pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumplut eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/045 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/01/184/057 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001

Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 15 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 15 micrograme în 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemie trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemie trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficăce.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoetină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li s-a administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 15 µg Nespo soluție injectabilă în 0,375 ml (40 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumput eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/046 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/058 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 20 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 20 micrograme în 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficăce.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitul de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li s-a administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 20 µg Nespo soluție injectabilă în 0,5 ml (40 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). A se vedea pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumput eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/047 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/059 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 30 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 30 micrograme în 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei..

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, angioedeme, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din Studii Clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li s-a administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 30 µg Nespo soluție injectabilă în 0,3 ml (100 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). A se vedea pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumplut eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/048 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/060 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 40 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 40 micrograme în 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestora pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12g/dl ($7,5\text{mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitul de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulatorie a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 40 µg Nespo soluție injectabilă în 0,4 ml (100 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). A se vedea pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumput eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/049 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/061 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 50 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 50 micrograme în 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei..

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l) (. Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficăce.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoeză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoetină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoetină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancer avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li s-a administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 50 µg Nespo soluție injectabilă în 0,5 ml (100 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). A se vedea pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumplut eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/050 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/01/184/062 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001

Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 60 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 60 micrograme în 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 14 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoeză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoetină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoetină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancer avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li s-a administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 60 µg Nespo soluție injectabilă în 0,3 ml (200 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). A se vedea pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumput eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/051 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/063 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 80 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 80 micrograme în 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestora pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Valoarea țintă a concentrației de hemoglobină peste 11 g/dl (6,8 mmol/l) trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte. Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μ g (6,75 μ g/kg) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μ g/kg corp. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μ g, 300 μ g și 150 μ g.

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulatorie a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($\text{ASC}[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $\text{ASC}(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $\text{ASC}(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 80 µg Nespo soluție injectabilă în 0,4 ml (200 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). A se vedea pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumput eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/052 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/01/184/064 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001

Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 100 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 100 micrograme în 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 $\mu\text{g/kg}$, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 $\mu\text{g/kg}$, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficăce.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoetină alfa. Aceasta a fost raportată la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoetină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 100 µg Nespo soluție injectabilă în 0,5 ml (200 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). A se vedea pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumplut eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/053 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/01/184/065 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001

Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 130 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 130 micrograme în 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,57 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitul de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoietina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li s-a administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 130 µg Nespo soluție injectabilă în 0,65 ml (200 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). A se vedea pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumput eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/072 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/01/184/073 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001

Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 150 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 150 micrograme în 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 $\mu\text{g/kg}$, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 $\mu\text{g/kg}$, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni.

Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$)

trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acesteia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μ g (6,75 μ g/kg) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μ g/kg corp. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μ g, 300 μ g și 150 μ g.

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave, la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li s-a administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 150 µg Nespo soluție injectabilă în 0,3 ml (500 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumput eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/054 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/066 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 300 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 300 micrograme în 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă..

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei..

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemă trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni sau săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 $\mu\text{g/kg corp}$. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l) Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos. Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemă poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoieză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoiezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetină alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți, 766 cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mieloame multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 $\mu\text{g/kg}$ la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS

19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienții cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placentă a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a

fost scoasa de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 300 µg Nespo soluție injectabilă în 0,6 ml (500 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). A se vedea pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumplut eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/055 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/067 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001
Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 500 micrograme, soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 500 micrograme în 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetina alfa este produsă prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut. (SureClick).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anemiei simptomatice din insuficiența renală cronică (IRC) la pacienți adulți și la copii și adolescenți.

Tratamentul anemiei simptomatice la adulți cu neoplazii non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nespo trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea bolilor menționate anterior.

Nespo (SureClick) se furnizează gata de utilizare, în stilou injector (pen) preumplut. Instrucțiunile pentru utilizare, manipulare și îndepărtare sunt prezentate la pct. 6.6.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient. Nespo ar trebui administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a nu crește hemoglobina mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Administrarea subcutanată este preferabilă la pacienții nehemodializați, pentru a se evita puncționarea venelor periferice.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos. O creștere a hemoglobinemiei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie făcută ajustarea corectă a dozelor, așa cum se recomandă.

Tratamentul cu Nespo se realizează în două etape – tratament de corectare și tratament de întreținere. Îndrumarea este oferită separat pentru pacienții adulți, copii și adolescenți. Nu a fost studiat tratamentul pacienților copii cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Doza inițială pentru administrare subcutanată sau intravenoasă este de 0,45 µg/kg, sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, se poate administra subcutanat o doză inițială unică de 0,75 µg/kg, o dată la două săptămâni. Dacă creșterea hemoglobinei nu este adecvată (mai puțin de 1 g/dl (0,6 mmol/l) în patru săptămâni), se crește doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

Dacă creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25%. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Tratament de întreținere

În faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Doza trebuie ajustată dacă este necesar pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ca aceasta să se facă cu aproximativ 25%.

Dacă creșterea valorii hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei..

După fiecare ajustare a dozei sau schemei trebuie monitorizată hemoglobina o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei în faza de întreținere a tratamentului nu trebuie să se facă mai frecvent de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Studiile clinice au arătat că pacienții adulți cărora li s-a administrat r-HuEPO o dată, de două sau trei ori pe săptămână, pot fi convertiți la administrarea Nespo, o dată pe săptămână sau la două săptămâni. Doza inițială săptămânală de Nespo ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza totală săptămânală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 200. Doza inițială pentru administrarea Nespo la două săptămâni ($\mu\text{g}/2$ săptămâni) poate fi determinată prin împărțirea dozei totale cumulate de r-HuEPO administrate într-o perioadă de 2 săptămâni la 200. Datorită variabilității individuale, este recomandată ajustarea până la doza terapeutică optimă, pentru fiecare pacient în parte. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemiei trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

Tratament de corectare

Pentru pacienții ≥ 11 ani, doza inițială administrată subcutanat sau intravenos este de $0,45 \mu\text{g/kg}$, în administrare unică, o dată pe săptămână. Alternativ, la pacienții nedializați, doza inițială de $0,75 \mu\text{g/kg}$ poate fi administrată subcutanat, în doză unică o dată la două săptămâni. Dacă hemoglobina are o creștere inadecvată (mai puțin de 1g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni) creșteți doza cu aproximativ 25%. Creșterea dozei nu trebuie să se facă mai frecvent decât o dată la patru săptămâni.

În cazul creșterii hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) în patru săptămâni se reduce doza cu aproximativ 25 %, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Hemoglobina trebuie măsurată o dată pe săptămână sau la două săptămâni până se va atinge un nivel constant. După aceea hemoglobina poate fi măsurată la intervale mai mari.

Nu există ghiduri cu privire la corecția hemoglobinei pentru pacienții pediatrici între 1 și 10 ani.

Tratament de întreținere

Pentru pacienții copii și adolescenți ≥ 11 ani, în faza de întreținere, Nespo poate fi administrat în continuare în doză unică, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Pacienții dializați, convertiți de la o doză de Nespo pe săptămână la o doză la două săptămâni trebuie să primească inițial o doză echivalentă cu dublul dozei anterioare din regimul săptămânal unic. La pacienții nedializați și care au atins valoarea țintă a hemoglobinei prin administrarea unei doze o dată la două săptămâni, li se poate administra Nespo subcutanat o dată pe lună, în doză inițială egală cu dublul dozei administrate anterior o dată la două săptămâni.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, datele clinice au arătat că cei care au primit r-HuEPO de două sau de trei ori pe săptămână pot fi convertiți la o administrare săptămânală cu Nespo și cei care au primit r-HuEPO o dată pe săptămână pot fi convertiți la administrarea Nespo la două săptămâni. La copii și adolescenți, doza inițială de Nespo săptămânală sau o dată la două săptămâni ($\mu\text{g/săptămână}$) poate fi determinată împărțind doza săptămânală totală de r-HuEPO (UI/săptămână) la 240. Datorită variațiilor individuale, are loc titrarea până la dozele optime terapeutice pentru pacienți individuali. Când se înlocuiește r-HuEPO cu Nespo, hemoglobinemiei trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni și trebuie să se folosească aceeași cale de administrare.

Dozele ar trebui titrate atât cât este necesar pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit.

Dacă este necesară o ajustare a dozei pentru a menține hemoglobina la nivelul dorit, se recomandă ajustarea dozei cu aproximativ 25%.

Când creșterea hemoglobinei este mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în patru săptămâni, reduceți doza cu aproximativ 25%, în funcție de rata creșterii. Dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie luată în considerare micșorarea dozei. Dacă hemoglobina continuă să crească, doza trebuie redusă cu aproximativ 25%. Dacă după reducerea dozei hemoglobina continuă să crească, administrarea trebuie oprită temporar până când hemoglobina începe să scadă, moment în care terapia trebuie reluată cu o doză mai mică cu aproximativ 25% față de doza precedentă.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de Nespo pentru a furniza un control adecvat al simptomelor anemiei.

După fiecare ajustare a dozei sau a ritmului de administrare, hemoglobinemia trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Modificările dozei în faza tratamentului de întreținere nu trebuie să aibă loc mai des de o dată la două săptămâni.

Atunci când se schimbă calea de administrare, trebuie utilizată aceeași doză și hemoglobina trebuie monitorizată o dată pe săptămână sau la două săptămâni, astfel încât ajustarea dozei să fie făcută în așa fel încât hemoglobina să fie menținută la nivelul dorit.

Tratamentul anemiei simptomatice induse de chimioterapie la pacienți cu cancer

Nespo trebuie administrat subcutanat la pacienții cu anemie (de ex. concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

Datorită variabilității individuale a fiecărui pacient, pot fi observate valori ocazionale individuale ale hemoglobinei peste și sub nivelul dorit al acestuia pentru un pacient. Variabilitatea hemoglobinei ar trebui urmărită prin intermediul managementului dozelor, luând în considerare valorile țintă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un nivel constant al hemoglobinei la valori mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar trebui evitat; îndrumări pentru ajustarea corectă a dozei când se observă valori ale hemoglobinei ce depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos.

Doza inițială recomandată este 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) administrată o dată la trei săptămâni. Dacă răspunsul clinic al pacientului (fatigabilitatea, valoarea hemoglobinei) este inadecvat după nouă săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficăce.

Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt după aproximativ patru săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru. Trebuie avută în vedere titrarea dozelor de 500 μg , 300 μg și 150 μg .

Pacienții trebuie atent monitorizați; dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la darbepoetină alfa, r-HuEPO sau la oricare din excipienți.

Hipertensiune arterială insuficient controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la toți pacienții, mai ales pe durata inițierii tratamentului cu Nespo. Dacă tensiunea arterială este greu de controlat prin metode adecvate, hemoglobinemia poate fi redusă prin scăderea sau întreruperea temporară a Nespo (vezi pct. 4.2).

Pentru a asigura o eritropoeză eficientă, trebuie evaluat echilibrul fierului în organism la toți pacienții înainte și pe durata tratamentului și poate fi necesară suplimentarea cu fier.

Dacă nu există răspuns la terapia cu Nespo trebuie investigați factorii cauzali. Deficitele de fier, acid folic sau vitamina B12 scad eficacitatea agenților de stimulare a eritropoezei și de aceea trebuie corectate. Infecții intercurrente, episoade de inflamație sau traumatică, sângerări oculte, hemoliză, toxicitate aluminică severă, boli hematologice subiacente sau fibroza măduvei osoase pot compromite, de asemenea, răspunsul eritropoietic. O numărătoare a reticulocitelor trebuie luată în considerare, ca parte a evaluării. După ce au fost excluse cauzele tipice care determină lipsa unui răspuns, iar pacientul prezintă reticulocitopenie, trebuie luată în considerare examinarea măduvei osoase. Dacă măduva osoasă este sugestivă de aplazie pură a liniei roșii (APLR), se recomandă dozarea anticorpilor anti-eritropoietină.

Aplazia pură a liniei roșii determinată de anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină a fost raportată în asociere cu terapia cu proteine eritropoietice recombinante, inclusiv darbepoietină alfa. Aceasta a fost raportată predominant la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) cărora li s-a administrat subcutanat. S-a evidențiat o reacție încrucișată a acestor anticorpi cu toate proteinele asemănătoare eritropoietinei și pacienții la care se suspectează sau se confirmă că au anticorpi neutralizanți anti-eritropoietină nu trebuie să fie trecuți pe tratament cu darbepoietină alfa (vezi pct. 4.8).

Afecțiunile hepatice active au fost un criteriu de excludere în toate studiile cu Nespo, de aceea nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se consideră că ficatul este calea principală de eliminare a Nespo și a r-HuEPO, Nespo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu afecțiuni hepatice.

Nespo trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu siclemie sau epilepsie.

Utilizarea neadecvată de Nespo de către persoane sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hematocritului. Acest lucru ar putea fi asociat cu complicații la nivelul sistemului cardiovascular care pun viața în pericol.

Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei recomandate la pct. 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare grave și tromboza căilor de acces vascular la administrarea de agenți de stimulare a eritropoezei la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative atribuibile administrării epoetinelor când concentrația hemoglobinei este peste nivelul necesar controlării simptomelor anemiei și pentru a se evita transfuziile de sânge.

Nespo trebuie folosit cu prudență la pacienții cu epilepsie. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat Nespo.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Se recomandă o terapie de suplimentare cu fier la toți pacienții cu valori ale feritinei plasmatice sub 100 µg/l sau care au o saturație a transferinei sub 20%.

La pacienții cu insuficiență renală cronică și semne clinice de boală ischemică cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă, valoarea țintă a hemoglobinei trebuie determinată individual. La acești pacienți trebuie aleasă o valoare limită superioară de 12 g/dl (7,5 mmol/l), cu excepția cazului în care simptome severe (de exemplu durere anginoasă) nu impun altfel.

Potasemia trebuie monitorizată regulat pe durata tratamentului cu Nespo. Creșterea potasemiei a fost raportată la câțiva pacienți cărora li se administra Nespo, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită. Dacă se observă potasemie crescută sau în creștere, atunci trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Nespo până când valorile se corectează.

Pacienți cu cancer

Efect asupra creșterii tumorale

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. La fel ca toți factorii de creștere, s-a pus teoretic problema că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor. În câteva studii controlate, nu s-a arătat că epoetinele îmbunătățesc supraviețuirea globală sau scad riscul progresiei tumorale la pacienții cu anemie asociată cu cancer.

În studii clinice controlate, utilizarea Nespo și a altor agenți de stimulare a eritropoezei (erythropoiesis-stimulating agents - ESAs) au arătat:

- scurtarea timpului progresiei tumorale la pacienții cu cancere avansate de cap sau gât care primesc radioterapie, la administrare la valori țintă ale hemoglobinei mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la această categorie de pacienți.
- scurtarea supraviețuirii globale și creșterea deceselor la progresia bolii la 4 luni la pacienții cu cancer de sân metastatic care primesc chimioterapie, la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- creșterea riscului de deces la administrarea la valori țintă ale hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu boli maligne care nu au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESAs nu sunt indicați pentru utilizarea la aceste categorii de pacienți.

Având în vedere cele mai sus menționate, în unele situații clinice transfuzia de sânge trebuie să fie metoda de preferat pentru corectarea anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a utiliza eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală la fiecare pacient a raportului beneficiu-risc, care trebuie să ia în considerare contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în această evaluare trebuie să țină seama de tipul și stadiul tumorii; de gradul anemiei; de speranța de viață a pacientului; de mediul în care este tratat pacientul; și de preferința acestuia (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu tumori solide sau boli limfoproliferative maligne, dacă valorile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l), adaptarea dozelor descrisă la pct. 4.2. trebuie strict respectată pentru a minimaliza potențialul risc de evenimente tromboembolice. Numărul trombocitelor și hemoglobina trebuie, de asemenea, monitorizate la intervale regulate de timp.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele clinice obținute până acum nu indică nici o interacțiune a Nespo cu alte substanțe. Cu toate acestea, există un potențial de interacțiune cu medicamente care se leagă în proporție mare de hematii, de exemplu ciclosporina, tacrolimus. Dacă darbepoetina alfa este administrată concomitent cu unul din

aceste medicamente, trebuie monitorizată concentrația sanguină a acestora și trebuie ajustate dozele pe măsură ce crește hemoglobina.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice disponibile privind expunerea la Nespo pe durata sarcinii.

Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la gravide.

Deoarece nu există experiență la femei în timpul alăptării, Nespo nu trebuie administrat la femei care alăptează. Dacă tratamentul cu Nespo este absolut indispensabil, femeia respectivă trebuie să oprească alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte ale Nespo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Au fost raportate reacții alergice grave la darbepoetina alfa, inclusiv reacții anafilactice, edem angioneurotic, dispnee, erupții cutanate, urticarie.

Experiența din studii clinice

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Datele prezentate din studiile controlate au inclus 1357 de pacienți cărora li s-a administrat Nespo și 591 de pacienți cărora li s-a administrat r-HuEPO. În grupul cu Nespo, 83% au fost dializați și 17% nu au fost dializați.

Durerea la locul injectării a fost raportată ca fiind atribuibilă tratamentului atunci când Nespo a fost administrat subcutanat. Acest lucru a fost observat mai frecvent decât pentru r-HuEPO. Disconfortul la locul administrării a fost în general ușor și trecător și a apărut predominant după prima injecție.

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Evenimente tromboembolice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Pacienți cu cancer

Reacțiile adverse au fost determinate pe baza datelor acumulate în 7 studii cu Nespo randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la un total de 2112 pacienți (Nespo 1200, placebo 912). În studii clinice

au fost înrolați pacienții cu tumori solide (de exemplu cancere ale plămânului, sânului, colonului, ovarului) și cancere limfoide (de exemplu limfoame, mielome multiple).

Incidența reacțiilor adverse considerate a fi în relație cu tratamentul cu Nespo în studiile clinice controlate a fost următoarea:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupții cutanate tranzitorii/eriteme
Tulburări vasculare	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Evenimente tromboembolice, incluzând embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Edeme
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Durere la locul administrării

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării Nespo după punerea pe piață:

- Aplazia pură a liniei roșii. În cazuri izolate, a fost raportată aplazia pură a liniei roșii (APLR) mediată de anticorpi neutralizanti anti-eritropoietină, asociată tratamentului cu Nespo la pacienții cu IRC care au fost tratați subcutanat. În cazul în care APLR este diagnosticată, tratamentul cu Nespo trebuie întrerupt și nu trebuie înlocuit cu o altă proteină eritropoietică recombinantă (vezi pct. 4.4)
- Reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii și urticarie.
- Convulsii.

Pacienți cu cancer

4.9 Supradozaj

Limitele terapeutice ale Nespo sunt foarte largi. Chiar și la concentrații plasmatice mari, nu au fost observate simptome de supradozaj.

În cazul apariției policitemiei, Nespo trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.2). Dacă starea clinică o impune, se poate efectua flebotomie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate antianemice; Cod ATC: B03XA02.

Eritropoietina umană este un hormon glicoproteic endogen care este reglatorul principal al eritropoezei printr-o interacțiune specifică cu receptorul eritropoietinei de pe celulele precursorale ale eritrocitelor din măduva osoasă. Producția de eritropoietină, are loc în principal și este reglată de rinichi, ca răspuns la modificarea oxigenării țesuturilor. Producția de eritropoietină endogenă este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică și cauza principală a anemiei în cazul acestora se datorează deficitului de eritropoietină. La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, etiologia anemiei este multifactorială. La acești pacienți, atât deficitul de eritropoietină cât și un

răspuns redus la eritropoietină a celulelor precursorale ale eritrocitelor la eritropoietina endogenă contribuie considerabil la apariția anemiei.

Darbepoetina alfa stimulează eritropoieza prin același mecanism ca hormonul endogen. Darbepoetina alfa are cinci lanțuri de carbohidrați legate prin legături de N pe când hormonul endogen și eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) au trei lanțuri. Reziduurile adiționale de glucide sunt diferite molecular de cele ale hormonului endogen. Datorită conținutului crescut de carbohidrați, darbepoetina alfa are un timp de înjumătățire terminal mai lung decât r-HuEPO și deci o acțiune mai mare *in vivo*. Cu toate aceste modificări moleculare, darbepoetina alfa păstrează specificitatea foarte limitată pentru receptorii eritropoietinei.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 314 pacienți cu cancer pulmonar cărora li se administra tratament chimioterapic cu compuși ai platinei s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii ($p < 0,001$).

Studiile clinice efectuate, au demonstrat că darbepoetina alfa are eficacitate similară atunci când se administrează ca injecție unică, fie o dată la trei săptămâni, fie o dată la două săptămâni sau săptămânal, fără nici o creștere a dozei totale necesare.

Siguranța și eficacitatea terapiei cu Nespo administrat odată la fiecare trei săptămâni pentru reducerea necesarului de transfuzii cu eritrocite la pacienții cărora li se administrează chimioterapie s-au evaluat printr-un studiu randomizat dublu-orb multinațional. Acest studiu a fost efectuat la 705 pacienți anemici cu afecțiuni maligne non-mieloide cărora li s-a administrat chimioterapie în mai multe cicluri. Pacienții au fost randomizați să primească Nespo 500 μg odată la fiecare trei săptămâni sau 2,25 $\mu\text{g/kg}$ o dată pe săptămână. În ambele grupuri, doza a fost redusă cu 40% față de doza precedentă (de exemplu, pentru prima reducere de doză la 300 μg în grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni și 1,35 $\mu\text{g/kg}$ în grupul cu administrare o dată pe săptămână) dacă valoarea hemoglobinei crește mai mult de 1 g/dl într-o perioadă de 14 zile. În grupul cu administrare o dată la fiecare trei săptămâni, 72% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În grupul cu administrare o dată pe săptămână, 75% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei. În ceea ce privește incidența subiecților cărora li se administrează cel puțin o transfuzie cu eritrocite din săptămâna a cincea până la sfârșitul schemei de tratament, acest studiu vine să susțină că administrarea dozei de 500 μg o dată la trei săptămâni este comparabilă cu administrarea o dată pe săptămână.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, placebo-controlat efectuat la 344 pacienți cu anemie și cu afecțiuni limfoproliferative maligne cărora li se administra tratament chimioterapic s-a observat o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii și o ameliorare a răspunsului hemoglobinei ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat o ameliorare în ceea ce privește fatigabilitatea, măsurată prin scala de Evaluare Funcțională a Terapiei Anticanceroase-fatigabilitate (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue: FACT-fatigue).

Eritropoietina este un factor de creștere care stimulează, primar, producerea de celule roșii. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost examinate în cinci studii mari controlate, care au implicat un total de 2833 pacienți, dintre care patru au fost studii dublu-orb placebo-controlate și unul a fost studiu cu etichetă deschisă. Două dintre studii au recrutat pacienți care se aflau sub tratament chimioterapic. Concentrația țintă a hemoglobinei în două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii a fost de 12-14 g/dl. În studiul cu etichetă deschisă nu s-a observat nici o diferență în supraviețuirea globală între lotul tratat cu eritropoietină umană recombinantă și lotul de control. În cele patru studii placebo-controlate rata hazardului pentru supraviețuirea globală a variat între 1,25 și 2,47 în favoarea lotului de control. Aceste studii au arătat o mortalitate excesivă semnificativă constantă inexplicabilă statistic la pacienții cu anemie asociată cu diferite cancere comune care au primit eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu lotul de control. Rezultatul supraviețuirii globale în studii nu a putut fi

explicat în mod satisfăcător de diferențele între incidența trombozei și a complicațiilor înrudite între lotul tratat cu eritropoetină umană recombinantă și grupul de control.

O revizuire sistematică a fost efectuată, implicând mai mult de 9000 de pacienți cu cancer care au participat la 57 de studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii globale a prezentat un punct al ratei hazardului estimat la 1,08 în favoarea lotului de control (95% CI: 0,99, 1,18; 42 de studii clinice și 8167 pacienți).

Un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 de studii clinice și 6769 pacienți) s-a observat la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Există deci, o dovadă constantă care sugerează că poate fi un prejudiciu semnificativ adus pacienților cu cancer care sunt tratați cu eritropoetină umană recombinantă. Măsura în care aceste rezultate se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge nivele ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl este neclară din cauza câtorva pacienți cu aceste caracteristici care au fost incluși în revizuirea datelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită conținutului mare de carbohidrați, nivelul de darbepoetină alfa în circulație rămâne peste concentrația minimă stimulantă a eritropoezei, pentru o durată de timp mai mare decât doza echivalentă molar de r-HuEPO, permițând ca pentru același răspuns biologic, darbepoetina alfa să fie administrată cu frecvență mai mică.

Pacienți cu insuficiență renală cronică

Farmacocinetica darbepoetinei alfa a fost studiată clinic la pacienți cu insuficiență renală cronică după administrare subcutanată sau intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa este de 21 ore [DS (Deviație Standard) 7,5] după administrare intravenoasă. Clearance-ul darbepoetinei alfa este de 1,9 ml/h/kg (DS 0,56) și volumul aparent de distribuție (V_{ss}) este aproximativ egal cu volumul plasmatic (50 ml/kg). Biodisponibilitatea este de 37% după administrare subcutanată. După administrarea lunară de darbepoetină alfa, subcutanat, în doze între 0,6 și 2,1 $\mu\text{g/kg}$, timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 73 ore (DS 24). Timpul mai lung de înjumătățire plasmatică terminal al darbepoetinei alfa administrată subcutanat comparativ cu administrarea intravenoasă este datorat cineticii absorbției subcutane. În studiile clinice, s-a observat o acumulare minimă pentru ambele căi de administrare. În studiile preclinice a fost evidențiat un clearance renal minim (până la 2% din clearance-ul total) și care nu afectează timpul de înjumătățire plasmatică.

Datele de la 809 pacienți cărora li se administra Nespo în studiile clinice europene, au fost analizate pentru evaluarea dozei necesare pentru menținerea hemoglobinei; nu s-a observat nici o diferență între doza medie săptămânală administrată intravenos și cea administrată subcutanat.

Evaluarea farmacocineticii darbepoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani) cu boala renală cronică, cărora li s-a efectuat sau nu dializă, a determinat profiluri farmacocinetice pentru perioade de probă de până la 1 săptămână (168 de ore) după o singură doză subcutanată sau intravenoasă. În comparație cu datele farmacocinetice obținute de la adulți cu boala renală cronică, unde a fost utilizată aceeași durată de probă, comparația a arătat că farmacocinetica darbepoetinei alfa era similară pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică. După o administrare intravenoasă, s-a observat o diferență de aproximativ 25% între pacienții copii și adolescenți și cei adulți în zona de sub curba reprezentând momentul 0 până la infinit ($ASC[0-\infty]$); totuși, această diferență a fost mai mică de 2 ori la $ASC(0-\infty)$ pentru pacienții copii și adolescenți. $ASC(0-\infty)$ a fost similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică în urma administrării subcutanate. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de asemenea similar pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu boala renală cronică, în urma unei administrări atât intravenoase cât și subcutanate.

Pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie

După administrarea subcutanată a 2,25 µg/kg la pacienți adulți cu cancer, o medie a concentrației maxime de 10,6 ng/ml (DS 5,9) a darbepoetinei alfa este atinsă după un timp mediu de 91 ore (DS 19,7). Acești parametri erau în concordanță cu o farmacocinetică lineară dependentă de doză pentru un interval larg de doze peste (0,5 - 8 µg/kg săptămânal și 3 - 9 µg/kg o dată la două săptămâni). Parametri farmacocinetici nu s-au modificat după administrarea de doze multiple timp de 12 săptămâni (administrări săptămânale sau o dată la două săptămâni). A fost observată o creștere moderată așteptată (< 2 ori) a concentrației plasmatice până la atingerea stării de echilibru, dar nu o acumulare neașteptată după administrări repetate. A fost efectuat un studiu farmacocinetic la pacienți cu anemie indusă de chimioterapie tratați cu 6,75 µg darbepoetină alfa/kg administrată subcutanat, o dată la trei săptămâni, în asociere cu chimioterapia, care a permis caracterizarea completă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. În acest studiu, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (DS) a fost de 74 ore (DS 27).

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile la șobolan și câine, Nespo a determinat o creștere marcată a hemoglobinei, hematocritului, a numărului de hematii și a reticulocitelor, corespunzătoare efectului farmacologic așteptat. Evenimentele adverse la doze foarte mari au fost considerate a fi legate de un efect farmacologic exagerat (scăderea perfuziei tisulare datorită creșterii vâscozității sângelui). Acestea au inclus mielofibroză și hipertrofie splenică și, de asemenea, lărgire a complexului QRS pe ECG la câine dar nu au fost observate disritmii sau modificări ale intervalului QT.

Nespo nu a demonstrat potențial genotoxic și nici nu a avut efect asupra proliferării celulelor non-hematologice *in vitro* sau *in vivo*. În studiile de toxicitate cronică nu a fost observat niciun efect tumorigen sau mitogen neașteptat asupra oricărui fel de țesuturi. Potențialul carcinogen al darbepoetinei alfa nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale.

În studiile efectuate la șobolan și iepure nu au fost observate efecte clinice relevante sau efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Traversarea prin placenta a fost minimă. Nu a fost evidențiată nici o afectare a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic
Fosfat de sodiu dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apa pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de incompatibilitate, Nespo nu trebuie amestecat sau administrat pe cale perfuzabilă în același timp cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

În scopul folosirii lui în ambulator, Nespo poate fi scos o singură dată de la locul de depozitare pe o perioadă de cel mult 7 zile, la temperatura camerei (până la 25°C). Odată ce o seringă preumplută a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie fie folosită în cel mult 7 zile, fie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ce conțin 500 µg Nespo soluție injectabilă în 1 ml (500 µg/ml).

Seringile din interiorul pen-ului sunt fabricate din sticlă tip I cu ac de oțel inoxidabil de mărimea 27. Capacul acului de la pen-ul preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). A se vedea pct. 4.4.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cutie se găsește un prospect care conține toate instrucțiunile pentru folosire și manipulare.

Nespo (SureClick), în pen preumput eliberează întreaga doză pentru fiecare concentrație.

Nespo este un medicament steril dar fără conservanți. A nu se administra de mai multe ori dintr-un singur pen. Fiecare pen poate fi utilizat o singură dată. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut trebuie aruncată.

Înainte de administrarea Nespo, soluția trebuie verificată să nu existe particule vizibile. Trebuie injectate numai soluțiile incolore, limpezi sau ușor opalescente. A nu se agita. A se lăsa pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei înainte ca produsul să fie injectat.

Locul injectării se schimbă prin rotație pentru a evita disconfortul la locul injectării.

Orice cantitate de produs rămas neutilizat sau materiale folosite trebuie aruncate conform instrucțiunilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/056 cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/01/184/068 cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 iunie 2001

Data ultimei reînnoiri: 19 mai 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE ȘI
DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANTEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(ilor) substanței(lor) biologic active

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 3.0 prezentată în Modulul 1.8.1. al Cererii de Autorizație de Punere pe Piață, există și funcționează înainte de și pe perioada în care medicamentul este pus pe piață.

Planul de management al riscului

Deținătorul autorizației de punere pe piață se angajează să efectueze studii și activități de farmacovigilență suplimentare, care sunt descrise detaliat în Planul de farmacovigilență, așa cum a fost agreat în versiunea 1 (20 aprilie 2007) a Planului de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2. al documentației ce însoțește Cererea de autorizare de punere pe piață și în toate variantele ulterioare ale PMR agreate de CHMP.

Așa după cum prevede Ghidul CHMP cu privire la Sistemele de management al riscului pentru medicamente de uz uman, PMR revizuit trebuie depus în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, un PMR revizuit va fi depus când

- apar informații noi care ar putea avea impact asupra Specificației privind siguranța, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului

- în 60 de zile din momentul în care a fost luată o hotărâre importantă (în ceea ce privește farmacovigilența sau reducerea la minimum a riscului)
- la cererea EMEA.

RPAS

Depunerea RPAS specific pentru copii și adolescenți la autoritățile competente se va face la fiecare 6 luni în primii 2 ani după autorizarea extinderii indicației Nespo la copii și adolescenți pentru controlul BRC.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 10 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 10 micrograme în 0,4 ml (25 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/001 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/002 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 10 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.

0,4 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 10 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 10 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 10 micrograme în 0,4 ml (25 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/033

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 10 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 15 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 15 micrograme în 0,375 ml (40 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/003 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/004 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 10 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 10 micrograme în 0,4 ml (25 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/001 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/002 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 10 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.

0,4 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 10 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 10 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 10 micrograme în 0,4 ml (25 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/033

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 10 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 15 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 15 micrograme în 0,375 ml (40 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/003 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/004 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 15 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.

0,375 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 15 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,375 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 15 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 15 micrograme în 0,375 ml (40 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/034

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 15 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,375 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 20 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 20 micrograme în 0,5 ml (40 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/005 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/006 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 20 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.

0,5 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 20 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 20 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 20 micrograme în 0,5 ml (40 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/035

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 20 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 30 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 30 micrograme în 0,3 ml (100 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/007 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/008 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 30 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.

0,3 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 30 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 30 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 30 micrograme în 0,3 ml (100 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/036

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 30 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 40 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 40 micrograme în 0,4 ml (100 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/009 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/010 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 40 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.

0,4 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 40 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 40 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 40 micrograme în 0,4 ml (100 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/037

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 40 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 50 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 50 micrograme în 0,5 ml (100 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/011 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/012 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 50 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.

0,5 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 50 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 50 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 50 micrograme în 0,5 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/038

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 50 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 60 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 60 micrograme în 0,3 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/013 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/014 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 60 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.
0,3 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 60 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 60 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 60 micrograme în 0,3 ml (200 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/039

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 60 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 80 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 80 micrograme în 0,4 ml (200 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/015 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/016 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 80 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.
0,4 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 80 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 80 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 80 micrograme în 0,4 ml (200 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/040

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 80 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 100 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 100 micrograme în 0,5 ml (200 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/017 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/018 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 100 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.
0,5 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 100 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 100 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 100 micrograme în 0,5 ml (200 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/041

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 100 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 130 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 130 micrograme în 0,65 ml (200 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/XXX cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/XXX cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 130 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.
0,65 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 130 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,65 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 130 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 130 micrograme în 0,65 ml (200 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/XXX

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 130 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,65 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 150 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 150 micrograme în 0,3 ml (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/019 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/020 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 150 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.
0,3 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 150 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 150 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 150 micrograme în 0,3 ml (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/042

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 150 µg soluție injectabilă
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 300 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 300 micrograme în 0,6 ml (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/021 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/022 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 300 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.
0,6 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 300 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 300 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 300 micrograme în 0,6 ml (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/043

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 300 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 500 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 500 micrograme în 1 ml (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință
4 seringi preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/031 cutie cu un blister cu 1 seringă preumplută
EU/1/01/184/032 cutie cu un blister cu 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMATII CARE TREBUIE SA APARA PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA
BLISTER CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 500 µg, soluție injectabilă
Darbepoetină alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

i.v./s.c.
1 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 500 µg
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 500 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține darbepoetină alfa 500 micrograme în 1 ml (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanat sau intravenos.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/044

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 500 µg soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 15 micrograme soluție injectabilă în flacon
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține darbepoetină alfa 15 micrograme în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon de unică folosință
4 flacoane de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intravenos sau subcutanat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/023 cutie cu 1 flacon
EU/1/01/184/024 cutie cu 4 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 15 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 25 micrograme soluție injectabilă în flacon
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține darbepoetină alfa 25 micrograme în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon de unică folosință
4 flacoane de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intravenos sau subcutanat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/025 cutie cu 1 flacon
EU/1/01/184/026 cutie cu 4 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 25 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 40 micrograme soluție injectabilă în flacon
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține darbepoetină alfa 40 micrograme în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon de unică folosință
4 flacoane de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intravenos sau subcutanat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/027 cutie cu 1 flacon
EU/1/01/184/028 cutie cu 4 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 40 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 60 micrograme soluție injectabilă în flacon
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține darbepoetină alfa 60 micrograme în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon de unică folosință
4 flacoane de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intravenos sau subcutanat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ARI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/029 cutie cu 1 flacon
EU/1/01/184/030 cutie cu 4 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 60 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 10 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 10 micrograme în 0,4 ml (40 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1

1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință

Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

SureClick x 4

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/045 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/057 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 10 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 15 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 15 micrograme în 0,375 ml
(40 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1

1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință

Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri
injectoare (pen-uri) preumplute

SureClick x 4

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/046 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/058 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 15 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,375 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 20 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 20 micrograme în 0,5 ml (40 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1

1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință

Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

SureClick x 4

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/047 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/059 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 20 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 30 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 30 micrograme în 0,3 ml
(100 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1

1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință

Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri
injectoare (pen-uri) preumplute

SureClick x 4

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/048 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/060 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 30 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 40 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 40 micrograme în 0,4 ml
(100 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1

1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință

Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri
injectoare (pen-uri) preumplute

SureClick x 4

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/049 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/061 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Nespo 40 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 50 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 50 micrograme în 0,5 ml
(100 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1
1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință
Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri
injectoare (pen-uri) preumplute
SureClick x 4
4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/050 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/062 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 50 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 60 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 60 micrograme în 0,3 ml (200 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1

1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință

Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

SureClick x 4

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/051 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/063 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 60 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 80 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 80 micrograme în 0,4 ml (200 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1

1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință

Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

SureClick x 4

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/052 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/064 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 80 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 100 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 100 micrograme în 0,5 ml (200 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1
1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință
Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
SureClick x 4
4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/053 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/065 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 100 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI
AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 130 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 130 micrograme în 0,65 ml
(200 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbit 80, apă
pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1

1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință

Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri
injectoare (pen-uri) preumplute

SureClick x 4

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/XXX – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/XXX – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 130 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,65 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 150 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 150 micrograme în 0,3 ml (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1
1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință
Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
SureClick x 4
4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/054 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/066 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nespo 150 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 300 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 300 micrograme în 0,6 ml (500

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1

1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință

Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

SureClick x 4

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/055 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/067 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nespo 300 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR CUTIA PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nespo 500 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Darbepoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține darbepoetină alfa 500 micrograme în 1 ml (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic clorură de sodiu, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

SureClick x 1
1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință
Această cutie conține un stilou injector (pen) preumplut și face parte dintr-un ambalaj de 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
SureClick x 4
4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/184/056 – cutie cu un stilou injector (pen) preumplut
EU/1/01/184/068 – cutie cu patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nespo 500 micrograme soluție injectabilă
Darbepoetină alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Dompé Biotec S.p.A.

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Nespo 10 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 15 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 20 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 30 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 40 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 50 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 60 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 80 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 100 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 130 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 150 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 300 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Nespo 500 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
darbepoetina alfa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu alte dumneavoastră.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți

1. Ce este Nespo și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Nespo
3. Cum să utilizați Nespo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nespo
6. Informații suplimentare
7. Instrucțiuni pentru injectarea cu o seringă preumplută cu Nespo

1. CE ESTE NESPO ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Medicul dumneavoastră v-a prescris Nespo (un anti-anemic) pentru a trata anemia pe care o aveți. Anemia apare atunci când sângele dumneavoastră conține un număr insuficient de globule roșii și simptomele care apar pot fi oboseală, slăbiciune sau respirație grea.

Nespo acționează la fel ca hormonul natural eritropoietina. Eritropoietina este produsă în rinichi și vă stimulează măduva osoasă să producă mai multe globule roșii. Substanța activă a Nespo este darbepoetina alfa obținută prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Dacă aveți insuficiență renală cronică

Nespo este utilizat pentru tratarea anemiei simptomatice asociate insuficienței renale cronice la adulți sau la copii și adolescenți. În cazul insuficienței renale, rinichiul nu produce suficientă eritropoietină, hormonul natural, fapt care adeseori determină apariția anemiei.

Deoarece organismul dumneavoastră are nevoie de timp pentru a produce globule roșii, vor trece aproximativ patru săptămâni până când veți constata un oarecare efect. Programul dumneavoastră normal de dializă nu va afecta capacitatea Nespo de a trata anemia.

Dacă vi se administrează chimioterapie

Nespo este utilizat pentru tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți cu cancer de tipul neoplaziilor non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

Una dintre principale reacții adverse ale chimioterapiei este aceea că împiedică măduva osoasă să producă suficiente globule roșii. La început numai globulele albe par să fie afectate. Acest lucru se întâmplă deoarece globulele roșii au o durată de viață mai lungă în sângele circulant. Spre sfârșitul tratamentului chimioterapic, mai ales dacă acesta a implicat un număr mare de chimioterapice, numărul dumneavoastră de globule roșii din sânge pot să scadă în așa măsură încât să deveniți anemic.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI NESPO

NU utilizați Nespo:

- dacă ați fost diagnosticat(ă) cu hipertensiune arterială care nu este controlată cu alte medicamente prescrise de medicul dumneavoastră; sau
- dacă sunteți alergic la Nespo (darbepoetină alfa), r-HuEPO sau la oricare dintre celelalte componente ale Nespo.

Aveți grijă deosebită când utilizați Nespo

Vă rugăm, spuneți medicului dumneavoastră dacă **suferiți** sau **ați suferit** de:

- hipertensiune arterială care este controlată prin medicamente prescrise de medicul dumneavoastră;
- siclemie;
- crize epileptice (atacuri);
- convulsii (crize sau atacuri);
- boli hepatice;
- lipsă semnificativă de răspuns la medicamentele care sunt utilizate pentru tratarea anemiei; sau
- alergie la latex. Capacul acului de la seringă preumplută conține un derivat de latex.

Atenționări speciale

- Dacă prezentați simptome printre care se numără oboseala neobișnuită și lipsa de energie, aceasta ar putea semnala că suferiți de aplazia pură a liniei roșii (APLR), care a fost raportată la pacienți. APLR înseamnă că organismul a încetat sau a redus producția de celule roșii sanguine,

fapt care determină anemie severă. Dacă prezentați asemenea simptome trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră care va hotărî care este cea mai bună metodă pentru a vă trata anemia..

- Medicul dumneavoastră trebuie să încerce să vă mențină hemoglobina la valori cuprinse între 10 și 12 g/dl.
- Dacă aveți insuficiență renală cronică există un risc crescut de probleme grave la nivelul inimii sau vaselor de sânge (reacții adverse cardiovasculare), dacă hemoglobina este ținută la valori prea mari.
- Ca un factor de creștere a celulelor sanguine și în unele situații poate avea un impact negativ asupra cancerului de care suferiți. În funcție de situația individuală transfuzia de sânge ar putea fi preferată.
- Utilizarea din greșală de către persoane sănătoase poate determina tulburări la nivelul inimii și vaselor sanguine care vă pot pune viața în pericol.

Folosirea altor medicamente

Ciclosporina și tacrolimus pot fi afectate de numărul mare de celule roșii din sânge. Este important să comunicați medicului dvs. dacă luați oricare din aceste medicamente.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Nespo cu alimente și băuturi

Alimentele și băuturile nu afectează tratamentul cu Nespo.

Sarcina și alăptarea

Nespo nu a fost testat la gravide. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă :

- sunteți gravidă;
- credeți că puteți fi gravidă; sau
- planificați să rămâneți gravidă.

Nu se cunoaște dacă darbepoetina alfa este excretată în laptele matern. Trebuie să întrerupeți alăptarea dacă folosiți Nespo.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nespo nu ar trebui să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI NESPO

După analizele de sânge, medicul dumneavoastră a hotărât că aveți nevoie de Nespo, întrucât nivelul hemoglobinei dumneavoastră este de 10 g/dl sau mai scăzut. Medicul dumneavoastră vă va spune doza și cât de des să utilizați Nespo, pentru a menține valorile hemoglobinei între 10 și 12 g/dl. Aceasta poate varia de la adult la copil.

Auto-administrarea Nespo

Medicul dumneavoastră poate hotărî că este cel mai bine ca dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește să injecteze Nespo. Medicul, asistenta sau farmacistul dumneavoastră vă va arăta felul în care să vă injectați singur(ă) cu o seringă preumplută. Nu încercați să vă administrați singur(ă) injecția dacă nu ați primit instrucțiuni. **Nu injectați singur(ă) Nespo în venă niciodată.**

Dacă aveți insuficiență renală cronică

Nespo se administrează sub formă de injecție unică, fie o dată pe săptămână, o dată la două săptămâni sau o dată pe lună sub piele (subcutanat) sau în venă (intravenos).

Pentru a corecta anemia, doza inițială de Nespo pe kg corp va fi fie:

- de 0,75 micrograme (o dată la două săptămâni), sau
- de 0,45 micrograme (o dată pe săptămână)

Medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge la intervale regulate pentru a constata în ce măsură anemia răspunde la tratament și vă poate ajusta doza o dată la patru săptămâni, dacă este necesar.

O dată ce anemia este corectată, medicul dumneavoastră va continua să vă facă regulat analize de sânge și dozele pot fi ajustate în continuare pentru a se menține controlul anemiei pe termen lung. Medicul dumneavoastră vă va informa dacă doza se schimbă.

De asemenea, tensiunea arterială vă va fi controlată la intervale regulate, în special la începutul tratamentului.

În anumite cazuri este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să luați fier suplimentar.

Medicul dumneavoastră poate hotărî schimbarea modului în care este administrată injecția (subcutanat sau intravenos). Dacă acesta se schimbă, veți începe administrarea cu aceeași doză ca înainte și medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge pentru a se asigura că anemia este tratată corect.

Dacă medicul dumneavoastră a hotărât să schimbe tratamentul de la r-HuEPO (eritropoietină produsă prin tehnologie genetică) cu Nespo, acesta va decide dacă trebuie să vi se administreze injecția de Nespo săptămânal sau la două săptămâni. Calea de injectare este aceeași ca r-HuEPO, dar medicul vă va spune ce doză trebuie să luați și când și vă va ajusta doza dacă va fi necesar.

Dacă vi se administrează chimioterapie

Nespo se administrează ca injecție unică, fie o dată pe săptămână sau o dată la fiecare trei săptămâni sub piele.

Pentru a vă corecta anemia, doza inițială în cazul dumneavoastră va fi

- 500 micrograme o dată la trei săptămâni (6,75 micrograme Nespo pe kilogram corp), sau
- 2,25 micrograme (o dată pe săptămână) Nespo pe kilogram corp.

Medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge la intervale regulate de timp pentru a măsura cum răspunde anemia și vă poate ajusta doza dacă este necesar. Veți continua tratamentul până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei. Medicul dumneavoastră vă va spune exact când trebuie să încetați tratamentul cu Nespo.

În anumite cazuri medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați fier suplimentar.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Nespo

Nu veți avea probleme severe dacă veți administra o doză mai mare de Nespo decât cea indicată. Cu toate acestea, va trebui să vă adresați medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului în acest caz. Dacă simțiți orice stare de rău, trebuie să contactați imediat medicul, asistenta medicală sau farmacistul.

Dacă uitați să utilizați Nespo

Dacă ați uitat să vă administrați o doză de Nespo, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru a discuta împreună când trebuie să vă administrați următoarea doză.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Nespo poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse s-au manifestat la o parte dintre pacienții sub administrare Nespo:

Foarte frecvente (observate la mai mult de 10 din 100 de persoane)

- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Retenție de lichide (edeme)

Frecvente (observate la mai mult de 1 din 100 de persoane)

- Cheaguri de sânge (tromboză)
- Durere la locul administrării
- Erupții trecătoare pe piele și/sau roșeața pielii

Rare (observate la mai mult de 1 din 10000 de persoane)

Reacții alergice grave care pot include:

- Reacții alergice care pun viața în pericol (anafilaxie)
- Umflarea feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului care pot cauza dificultăți de înghițire sau respirație (edem angioneurotic)
- Dificultate de respirație (dispnee)
- Erupții trecătoare pe piele
- Urticarie

Foarte rare (observate la mai puțin de 1 din 10000 de persoane)

- Aplazie pură a liniei roșii (APLR) – (anemie, oboseală neobișnuită, lipsă de energie)

Convulsii (crize și atacuri) au fost raportate la pacienții tratați cu Nespo.

Dacă aveți una din aceste simptome sau observați alte reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect, spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ NESPO

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor. A se păstra în ambalajul original, protejat de lumină.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. Nu folosiți Nespo în cazul în care credeți că a fost congelat.

Dacă seringă a fost scoasă din frigider și lăsată la temperatura camerei pentru aproximativ 30 minute înainte de injectare, ea trebuie administrată în cel mult 7 zile sau aruncată.

Nu utilizați Nespo după data de expirare înscrisă pe cutie și seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Nespo

Nespo se prezintă în seringi preumplute care conțin: 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 sau 500 micrograme de substanță activă darbeportină alfa.

Nespo conține de asemenea, fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Nespo și conținutul ambalajului

Nespo este un lichid limpede, incolor sau ușor sidefiu. Dacă este tulbure sau se găsesc particule în el, nu trebuie să-l folosiți.

Nespo este disponibil în cutii cu una sau patru seringi preumplute (se poate ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate). Seringile sunt disponibile fie ambalate în blistere (cutie cu 1 sau 4 seringi) fie fără ambalare în blistere (cutie cu o seringă).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

Producătorul

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olanda

Informații suplimentare

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață

Acest prospect a fost aprobat în februarie 2008.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

7. INSTRUCȚIUNI PENTRU INJECTAREA CU NESPO

Această secțiune conține informații despre modul în care puteți să vă administrați singuri injecția cu Nespo. Este important să nu încercați singuri să vă administrați injecția decât dacă ați fost special instruit de către medic, asistenta medicală sau farmacist. Dacă aveți întrebări despre modul cum trebuie să administrați injecția, vă rugăm să cereți ajutorul medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Cum folosiți dvs. sau persoana care vă administrează injecția, seringă preumplută de Nespo?

Medicul dvs. v-a recomandat o seringă preumplută cu Nespo pentru injectare, în țesutul imediat de sub piele. Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul vă vor spune care este doza de care aveți nevoie și cât de frecvent ar trebui administrată.

Echipament

Pentru a vă face singur o injecție aveți nevoie de următoarele:

- seringă preumplută nouă de Nespo; și
- tampoane cu alcool medicinal sau ceva asemănător.

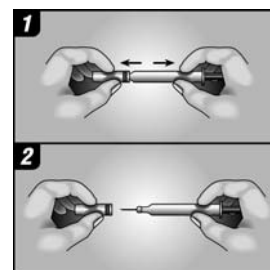
Ce trebuie să fac înainte de a-mi auto-injecta subcutanat Nespo?

1. Scoateți din frigider seringă preumplută. Lăsați seringă preumplută la temperatura camerei pentru aproximativ 30 de minute. Aceasta va face injectarea mai ușoară. Nu încălziți Nespo în alt fel (de exemplu, nu îl încălziți într-un cuptor cu microunde sau în apă fierbinte). În plus, nu lăsați seringă expusă direct în lumină solară.
2. Nu agitați seringă preumplută.
3. Nu îndepărtați ambalajul de pe seringă până în momentul în care sunteți pregătit(ă) să o administrați.
4. Verificați dacă este doza corectă pe care medicul v-a prescris-o.
5. Verificați data expirării de pe eticheta seringii preumplute (EXP.:). Nu o utilizați dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate pe etichetă.
6. Verificați aspectul soluției injectabile Nespo. Trebuie să fie un lichid limpede, incolor sau ușor sidefiu. Dacă nu este limpede sau există mici particule în soluție, nu trebuie folosit.
7. **Spălați-vă bine pe mâini.**
8. Găsiți un loc confortabil, bine luminat, curățați suprafața și așezați la îndemână toate cele necesare pentru administrare.

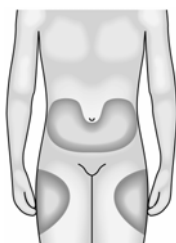
Cum trebuie să pregătesc injecția cu Nespo?

Înainte de administrarea Nespo trebuie să faceți următoarele:

1. Pentru a evita îndoirea acului, trageți ușurel capacul de la ac fără a-l răsuca, după cum arată fig. 1 și 2.
2. Nu atingeți acul sau nu apăsați pistonul seringii.
3. S-ar putea să constatați apariția unor mici bule de aer în seringă preumplută. Nu trebuie să scoateți bule de aer înainte de injectare. Injectarea soluției cu bule de aer nu este dăunătoare.
4. Acum puteți utiliza seringă preumplută.



Unde trebuie să îmi administrez injecția?



Locurile cele mai bune pentru a vă administra singur injecția sunt partea superioară a coapsei și abdomenul. Dacă vă face altcineva injecția, atunci poate folosi și partea din spate a brațelor.

Puteți schimba locul de administrare a injecției dacă observați că zona este roșie sau dureroasă.

Cum să îmi fac injecția?

1. Dezinfectați pielea folosind un tampon cu alcool medicinal apoi prindeți ușor (fără să strângeți) pielea între degetul mare și arătător.
2. Introduceți în întregime acul în piele așa cum v-a arătat medicul dumneavoastră sau asistenta.
3. Trageți ușor pistonul ca să verificați că nu ați introdus acul într-un vas de sânge. Dacă vă apare sânge în seringă, scoateți acul și introduceți-l într-o altă zonă.
4. Împingeți pistonul sub presiune lentă și uniformă, ținând mereu pielea între degete, până la golirea seringii.
5. Scoateți acul și dați drumul pielii.
6. Dacă observați o picătură de sânge, o puteți îndepărta ușor cu o bucată de vată sau pansament. Nu frecați locul de injectare. Dacă este nevoie, puteți acoperi locul de injectare cu un plasture.
7. Folosiți fiecare seringă pentru o singură administrare. Nu trebuie să folosiți soluția de Nespo rămasă în seringă.

Nu uitați: Dacă aveți orice problemă, vă rugăm să nu ezitați să întrebați medicul dumneavoastră sau asistenta medicală pentru a primi ajutor sau sfaturi.

Aruncarea seringilor folosite

- Nu puneți capacul la loc pe acele folosite, deoarece vă puteți înțepa accidental.
- Țineți seringile folosite departe de accesul sau vederea copiilor.
- Seringile preumplute folosite trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale. Întrebați farmacistul cum să eliminați dispozitivele medicale care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Nespo 15 micrograme soluție injectabilă în flacon
Nespo 25 micrograme soluție injectabilă în flacon
Nespo 40 micrograme soluție injectabilă în flacon
Nespo 60 micrograme soluție injectabilă în flacon
darbepoetină alfa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Nespo și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Nespo
3. Cum să utilizați Nespo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nespo
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE NESPO ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Medicul dumneavoastră v-a prescris Nespo (un anti-anemic) pentru a trata anemia pe care o aveți. Anemia apare atunci când sângele dumneavoastră conține un număr insuficient de globule roșii și simptomele care apar pot fi oboseală, slăbiciune sau respirație grea.

Nespo acționează la fel ca hormonul natural eritropoietina. Eritropoietina este produsă în rinichi și vă stimulează măduva osoasă să producă mai multe globule roșii. Substanța activă a Nespo este darbepoetina alfa obținută prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Dacă aveți insuficiență renală cronică

Nespo este utilizat pentru tratarea anemiei simptomatice asociate insuficienței renale cronice la adulți sau la copii și adolescenți. În cazul insuficienței renale, rinichiul nu produce suficientă eritropoietină, hormonul natural, fapt care adeseori determină apariția anemiei.

Deoarece organismul dumneavoastră are nevoie de timp pentru a produce globule roșii, vor trece aproximativ patru săptămâni până când veți constata un oarecare efect. Programul dumneavoastră normal de dializă nu va afecta capacitatea Nespo de a trata anemia.

Dacă vi se administrează chimioterapie

Nespo este utilizat pentru tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți cu cancer de tipul neoplaziilor non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

Una dintre principale reacții adverse ale chimioterapiei este aceea că împiedică măduva osoasă să producă suficiente globule roșii. La început numai globulele albe par să fie afectate. Acest lucru se întâmplă deoarece globulele roșii au o durată de viață mai lungă în sângele circulant. Spre sfârșitul tratamentului chimioterapic, mai ales dacă acesta a implicat un număr mare de chimioterapice, numărul dumneavoastră de globule roșii din sânge poate să scadă în așa măsură încât să deveniți anemic.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI NESPO

NU utilizați Nespo:

- dacă ați fost diagnosticat cu hipertensiune arterială care nu este controlată cu alte medicamente prescrise de medicul dumneavoastră; sau
- dacă sunteți alergic la Nespo (darbepoetină alfa), r-HuEPO sau la oricare dintre celelalte componente ale Nespo.

Aveți grijă deosebită când utilizați Nespo

Vă rugăm, spuneți medicului dumneavoastră dacă **suferiți** sau **ați suferit**:

- hipertensiune arterială care este tratată cu medicamente prescrise de medicul dumneavoastră;
- siclemie;
- crize epileptice (atacuri);
- convulsii (crize sau atacuri);
- boli hepatice;
- lipsă semnificativă de răspuns la medicamentele care sunt utilizate pentru tratarea anemiei.

Atenționări speciale

- Dacă prezentați simptome printre care se numără oboseala neobișnuită și lipsa de energie, aceasta ar putea semnala că suferiți de aplazia pură a liniei roșii (APLR), care a fost raportată la pacienți. APLR înseamnă că organismul a încetat sau a redus producția de celule roșii sanguine, fapt care determină anemie severă. Dacă prezentați asemenea simptome trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră care va hotărî care este cea mai bună metodă pentru a vă trata anemia..
- Medicul dumneavoastră trebuie să încerce să vă mențină hemoglobina la valori cuprinse între 10 și 12 g/dl.
- Dacă aveți insuficiență renală cronică există un risc crescut de probleme grave la nivelul inimii sau vaselor de sânge (reacții adverse cardiovasculare), dacă hemoglobina este ținută la valori prea mari.

- Ca un factor de creștere a celulelor sanguine și în unele situații poate avea un impact negativ asupra cancerului de care suferiți. În funcție de situația individuală transfuzia de sânge ar putea fi preferată.
- Utilizarea din greșală de către persoane sănătoase poate determina tulburări la nivelul inimii și vaselor sanguine care vă pot pune viața în pericol.

Folosirea altor medicamente

Ciclosporina și tacrolimus pot fi afectate de numărul mare de celule roșii din sânge. Este important să comunicați medicului dvs. dacă luați oricare din aceste medicamente.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Nespo cu alimente și băuturi

Alimentele și băuturile nu afectează tratamentul cu Nespo.

Sarcina și alăptarea

Nespo nu a fost testat la gravide. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă;
- credeți că puteți fi gravidă; sau
- planificați să rămâneți gravidă.

Nu se cunoaște dacă darbepoetina alfa este excretată în laptele matern. Trebuie să întrerupeți alăptarea dacă folosiți Nespo.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nespo nu ar trebui să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI NESPO

După analizele de sânge, medicul dumneavoastră a hotărât că aveți nevoie de Nespo, întrucât nivelul hemoglobinei dumneavoastră este de 10 g/dl sau mai scăzut. Medicul dumneavoastră vă va spune doza și cât de des să utilizați Nespo, pentru a menține valorile hemoglobinei între 10 și 12 g/dl. Aceasta poate varia de la adult la copil.

Dacă aveți insuficiență renală cronică

Nespo se administrează sub formă de injecție unică, fie o dată pe săptămână, o dată la două săptămâni sau o dată pe lună sub piele (subcutanat) sau în venă (intravenos).
săptămâni

Pentru a corecta anemia, doza inițială de Nespo pe kg corp va fi fie:

- de 0,75 micrograme (o dată la două săptămâni), sau
- de 0,45 micrograme (o dată pe săptămână)

Medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge la intervale regulate pentru a constata în ce măsură anemia răspunde la tratament și vă poate ajusta doza o dată la patru săptămâni, dacă este necesar.

O dată ce anemia este corectată, medicul dumneavoastră va continua să vă facă regulat analize de sânge și dozele pot fi ajustate în continuare pentru a se menține controlul anemiei pe termen lung. Medicul dumneavoastră vă va informa dacă doza se schimbă.

De asemenea, tensiunea arterială vă va fi controlată la intervale regulate, în special la începutul tratamentului.

În anumite cazuri este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să luați fier suplimentar.

Medicul dumneavoastră poate hotărî schimbarea modului în care este administrată injecția (subcutanat sau intravenos). Dacă acesta se schimbă, veți începe administrarea cu aceeași doză ca înainte și medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge pentru a se asigura că anemia este tratată corect.

Dacă medicul dumneavoastră a hotărât să schimbe tratamentul de la r-HuEPO (eritropoietină produsă prin tehnologie genetică) cu Nespo, acesta va decide dacă trebuie să vi se administreze injecția de Nespo săptămânal sau la două săptămâni. Calea de injectare este aceeași ca r-HuEPO, dar medicul vă va spune ce doză trebuie să luați și când și vă va ajusta doza dacă va fi necesar.

Dacă vi se administrează chimioterapie

Nespo se administrează ca injecție unică, fie o dată pe săptămână sau o dată la fiecare trei săptămâni sub piele.

Pentru a vă corecta anemia, doza inițială în cazul dumneavoastră va fi

- 500 micrograme o dată la trei săptămâni (6,75 micrograme Nespo pe kilogram corp), sau
- 2,25 micrograme (o dată pe săptămână) Nespo pe kilogram corp.

Medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge la intervale regulate de timp pentru a măsura cum răspunde anemia și vă poate ajusta doza dacă este necesar. Veți continua tratamentul până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei. Medicul dumneavoastră vă va spune exact când trebuie să încetați tratamentul cu Nespo.

În anumite cazuri, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați fier suplimentar.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Nespo

Nu veți avea probleme severe dacă veți administra o doză mai mare de Nespo decât cea indicată. Cu toate acestea, va trebui să vă adresați medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului în acest caz. Dacă simțiți orice stare de rău, trebuie să contactați imediat medicul, asistenta medicală sau farmacistul.

Dacă uitați să utilizați Nespo

Dacă ați uitat să vă administrați o doză de Nespo, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru a discuta împreună când trebuie să vă administrați următoarea doză.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Nespo poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse s-au manifestat la o parte dintre pacienții sub administrare Nespo:

Foarte frecvente (observate la mai mult de 10 din 100 de persoane)

- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Retenție de lichide (edeme)

Frecvente (observate la mai mult de 1 din 100 de persoane)

- Cheaguri de sânge (tromboză)
- Durere la locul administrării
- Erupții trecătoare pe piele și/sau roșeața pielii

Rare (observate la mai mult de 1 din 10000 de persoane)

Reacții alergice grave care pot include:

- Reacții alergice care pun viața în pericol (anafilaxie)
- Umflarea feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului care pot cauza dificultăți de înghițire sau respirație (edem angioneurotic)
- Dificultate de respirație (dispnee)
- Erupții trecătoare pe piele
- Urticarie

Foarte rare (observate la mai puțin de 1 din 10000 de persoane)

- Aplazie pură a liniei roșii (APLR) – (anemie, oboseală neobișnuită, lipsă de energie)

Convulsii (crize și atacuri) au fost raportate la pacienții tratați cu Nespo.

Dacă aveți oricare dintre aceste simptome sau observați orice alte reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect, spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ NESPO

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor. A se păstra în ambalajul original, protejat de lumină.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. Nu folosiți Nespo în cazul în care credeți că a fost congelat.

Dacă seringă a fost scoasă din frigider și lăsată la temperatura camerei pentru aproximativ 30 minute înainte de injectare, ea trebuie administrată în cel mult 7 zile sau aruncată.

Nu utilizați Nespo după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Nespo

Nespo se prezintă în flacoane care conțin 15, 25, 40 sau 60 micrograme de substanță activă darbepoetină alfa.

Nespo conține de asemenea, fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Nespo și conținutul ambalajului

Nespo este un lichid limpede, incolor sau ușor sidefiu. Dacă este tulbure sau se găsesc particule în el, nu trebuie să-l folosiți.

Nespo este disponibil în cutii cu unul sau patru flacoane (se poate ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

Producătorul

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olanda

Informații suplimentare

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață

Acest prospect a fost aprobat în februarie 2008.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Nespo 10 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 15 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 20 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 30 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 40 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 50 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 60 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 80 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 100 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 130 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 150 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 300 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
Nespo 500 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SureClick)
darbepoetina alfa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Nespo și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Nespo
3. Cum să utilizați Nespo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nespo
6. Informații suplimentare
7. Instrucțiuni pentru injectarea cu o seringă preumplută cu Nespo

1. CE ESTE NESPO ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Medicul dumneavoastră v-a prescris Nespo (un anti-anemic) pentru a trata anemia pe care o aveți. Anemia apare atunci când sângele dumneavoastră conține un număr insuficient de globule roșii și simptomele care apar pot fi oboseală, slăbiciune sau respirație grea.

Nespo acționează la fel ca hormonul natural eritropoietina. Eritropoietina este produsă în rinichi și vă stimulează măduva osoasă să producă mai multe globule roșii. Substanța activă a Nespo este darbepoetina alfa obținută prin tehnologie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1).

Dacă aveți insuficiență renală cronică

Nespo este utilizat pentru tratarea anemiei simptomatice asociate insuficienței renale cronice la adulți sau la copii. În cazul insuficienței renale, rinichiul nu produce suficientă eritropoietină, hormonul natural, fapt care adeseori determină apariția anemiei.

Deoarece organismul dumneavoastră are nevoie de timp pentru a produce globule roșii, vor trece aproximativ patru săptămâni până când veți constata un oarecare efect. Programul dumneavoastră normal de dializă nu va afecta capacitatea Nespo de a trata anemia.

Dacă vi se administrează chimioterapie

Nespo este utilizat pentru a trata anemia la pacienții adulți cu cancer de tipul neoplaziilor non-mieloide cărora li se administrează chimioterapie.

Una dintre principale reacții adverse ale chimioterapiei este aceea că împiedică măduva osoasă să producă suficiente globule roșii. La început numai globulele albe par să fie afectate. Acest lucru se întâmplă deoarece globulele roșii au o durată de viață mai lungă în sângele circulant. Spre sfârșitul tratamentului chimioterapic, mai ales dacă acesta a implicat un număr mare de chimioterapice, numărul dumneavoastră de globule roșii din sânge pot să scadă în așa măsură încât să deveniți anemic.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI NESPO

NU utilizați Nespo:

- dacă ați fost diagnosticat(ă) cu hipertensiune arterială care nu este controlată cu alte medicamente prescrise de medicul dumneavoastră; sau
- dacă sunteți alergic la Nespo (darbepoetină alfa), r-HuEPO sau la oricare dintre celelalte componente ale Nespo.

Aveți grijă deosebită când utilizați Nespo

Vă rugăm, spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de:

- hipertensiune arterială care este controlată prin medicamente prescrise de medicul dumneavoastră;
- siclemie;
- crize epileptice (atacuri);
- convulsii (crize sau atacuri);
- boli hepatice;
- lipsă semnificativă de răspuns la medicamentele care sunt utilizate pentru tratarea anemiei; sau
- alergie la latex (capacul acului de pen-ul preumplut conține un derivat de latex).

Atenționări speciale

- Dacă prezentați simptome printre care se numără oboseala neobișnuită și lipsa de energie, aceasta ar putea semnala că suferiți de aplazia pură a liniei roșii (APLR), care a fost raportată la pacienți.. APLR înseamnă că organismul a încetat sau a redus producția de celule roșii sanguine,

fapt care determină anemie severă. Dacă prezentați asemenea simptome trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră care va hotărî care este cea mai bună metodă pentru a vă trata anemia..

- Medicul dumneavoastră trebuie să încerce să vă mențină hemoglobina la valori cuprinse între 10 și 12 g/dl.
- Dacă aveți insuficiență renală cronică există un risc crescut de probleme grave la nivelul inimii sau vaselor de sânge (reacții adverse cardiovasculare), dacă hemoglobina este ținută la valori prea mari.
- Ca un factor de creștere a celulelor sanguine și în unele situații poate avea un impact negativ asupra cancerului de care suferiți. În funcție de situația individuală transfuzia de sânge ar putea fi preferată.
- Utilizarea din greșală de către persoane sănătoase poate determina tulburări la nivelul inimii și vaselor sanguine care vă pot pune viața în pericol.

Folosirea altor medicamente

Ciclosporina și tacrolimus pot fi afectate de numărul mare de celule roșii din sânge. Este important să comunicați medicului dvs. dacă luați oricare din aceste medicamente.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Nespo cu alimente și băuturi

Alimentele și băuturile nu afectează tratamentul cu Nespo.

Sarcina și alăptarea

Nespo nu a fost testat la gravide. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă;
- credeți că puteți fi gravidă; sau
- planificați să rămâneți gravidă.

Nu se cunoaște dacă darbepoetina alfa este excretată în laptele matern. Trebuie să întrerupeți alăptarea dacă utilizați Nespo.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nespo nu ar trebui să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI NESPO, STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT (SURECLICK)

După analizele de sânge, medicul dumneavoastră a hotărât că aveți nevoie de Nespo, întrucât nivelul hemoglobinei dumneavoastră este 10 g/ dl sau mai mic. Injecția dumneavoastră trebuie administrată sub piele (subcutanat) și astfel puteți să utilizați Nespo stilou injector (pen) preumplut. Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Nespo trebuie să utilizați și cât de des pentru a menține valorile hemoglobinei între 10 și 12 g/dl. Aceasta poate varia de la adult la copil

Auto-administrarea Nespo

Medicul dumneavoastră a decis că Nespo stilou injector (pen) preumplut este cel mai potrivit pentru ca dumneavoastră, asistenta sau persoana care vă îngrijește să injecteze Nespo. Medicul, asistenta sau farmacistul dumneavoastră vă va arăta felul în care să vă injectați singur(ă) cu un pen preumplut. Nu încercați să vă administrați singur(ă) injecția dacă nu ați primit instrucțiuni. **Nu injectați singur(ă) Nespo în venă niciodată. Stiloul injector (pen-ul) preumplut este conceput pentru a fi injectat numai sub piele.**

Pentru instrucțiuni privind utilizarea stiloului injector (pen-ului) preumplut, vă rugăm să citiți instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect.

Dacă aveți insuficiență renală cronică

Nespo în stilou injector (pen) preumplut, se administrează sub formă de injecție unică, o dată pe săptămână, fie o dată la două săptămâni sau o dată pe lună.

Pentru a corecta anemia, doza inițială de Nespo pe kg corp va fi fie:

- de 0,75 micrograme (o dată la două săptămâni), sau
- de 0,45 micrograme (o dată pe săptămână)

Medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge la intervale regulate pentru a constata în ce măsură anemia răspunde la tratament și vă poate ajusta doza o dată la patru săptămâni, dacă este necesar.

Odată ce anemia este corectată, medicul dumneavoastră va continua să vă facă regulat analize de sânge și doza poate fi ajustată în continuare pentru a se menține controlul pe termen lung al anemiei. Medicul dumneavoastră vă va informa dacă schema dumneavoastră se modifică

De asemenea, tensiunea arterială vă va fi controlată la intervale regulate, în special la începutul tratamentului.

În anumite cazuri este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să luați fier suplimentar.

Medicul dumneavoastră poate hotărî schimbarea modului în care este administrată injecția (subcutanat sau intravenos). Dacă acesta se schimbă, veți începe administrarea cu aceeași doză ca înainte și medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge pentru a se asigura că anemia este tratată corect.

Dacă medicul dumneavoastră a hotărât să schimbe tratamentul de la r-HuEPO (eritropoietină produsă prin tehnologie genetică) cu Nespo, acesta va decide dacă trebuie să vi se administreze injecția de Nespo săptămânal sau la două săptămâni. Calea de injectare este aceeași ca r-HuEPO, dar medicul vă va spune ce doză trebuie să luați și când și vă va ajusta doza dacă va fi necesar.

Dacă vi se administrează chimioterapie

Nespo se administrează ca injecție unică, fie o dată pe săptămână sau o dată la fiecare trei săptămâni sub piele.

Pentru a vă corecta anemia, doza inițială în cazul dumneavoastră va fi

- 500 micrograme o dată la trei săptămâni (6,75 micrograme Nespo pe kilogram corp), sau
- 2,25 micrograme (o dată pe săptămână) Nespo pe kilogram corp.

Medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge la intervale regulate de timp pentru a măsura cum răspunde anemia și vă poate ajusta doza dacă este necesar. Veți continua tratamentul până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei. Medicul dumneavoastră vă va spune exact când trebuie să încetați tratamentul cu Nespo.

În anumite cazuri, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați fier suplimentar.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Nespo

Nu ar trebui să aveți probleme severe dacă veți administra o doză mai mare de Nespo decât cea necesară. Cu toate acestea, va trebui să vă adresați medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului în acest caz. Dacă simțiți orice stare de rău, trebuie să contactați imediat medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.

Dacă uitați să utilizați Nespo

Dacă ați uitat să vă administrați o doză de Nespo, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru a discuta împreună când trebuie să vă administrați următoarea doză.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Nespo poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse s-au manifestat la o parte dintre pacienții sub administrare Nespo:

Foarte frecvente (observate la mai mult de 10 din 100 de persoane)

- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Retenție de lichide (edeme)

Frecvente (observate la mai mult de 1 din 100 de persoane)

- Cheaguri de sânge (tromboză)
- Durere la locul administrării
- Erupții trecătoare pe piele și/sau roșeața pielii

Rare (observate la mai mult de 1 din 10000 de persoane)

Reacții alergice grave care pot include:

- Reacții alergice care pun viața în pericol (anafilaxie)
- Umflarea feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului care pot cauza dificultăți de înghițire sau respirație (edem angioneurotic)
- Dificultate de respirație (dispnee)
- Erupții trecătoare pe piele
- Urticarie

Foarte rare (observate la mai puțin de 1 din 10000 de persoane)

- Aplazie pură a liniei roșii (APLR) – (anemie, oboseală neobișnuită, lipsă de energie)

Convulsii (crize și atacuri) au fost raportate la pacienții tratați cu Nespo.

Dacă aveți oricare dintre aceste simptome sau observați orice alte reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect, spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ NESPO

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor. A se păstra în ambalajul original, protejat de lumină.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. Nu folosiți Nespo în cazul în care credeți că a fost congelat.

Dacă seringă a fost scoasă din frigider și lăsată la temperatura camerei pentru aproximativ 30 minute înainte de injectare, ea trebuie administrată în cel mult 7 zile sau aruncată.

Nu utilizați Nespo după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta pen-ului preumplut după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Intrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Nespo

Nespo (SureClick) se prezintă sub formă de stilou injector (pen) preumplut care conține: 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 sau 500 micrograme de substanță activă darbepoetină alfa.

Nespo conține de asemenea, fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, clorură de sodiu, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Nespo și conținutul ambalajului

Nespo este un lichid limpede, incolor sau ușor sidefiu. Dacă este tulbure sau se găsesc particule în el, nu trebuie să-l folosiți.

Nespo (SureClick) este disponibil în cutii cu un stilou injector (pen) preumplut sau patru stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. (Este posibil nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Marino 12
I-20122 Milano
Italia

Producătorul

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olanda

Informații suplimentare

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață

Acest prospect a fost aprobat în februarie 2008.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.emea.europa.eu/>

7. INSTRUCȚIUNI PENTRU INJECTAREA CU NESPO STILOU INJECTOR (PEN) PREUPLUT(SURECLICK)

Această secțiune conține informații despre modul în care să folosiți Nespo stilou injector (pen) preumplut. Este important să nu încercați singuri să vă administrați injecția decât dacă ați fost special instruit de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacist. Dacă aveți întrebări despre modul cum să administrați injecția, vă rugăm să cereți ajutorul medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Cum folosiți dumneavoastră sau persoana care vă administrează injecția Nespo stilou injector (pen) preumplut (SureClick)?

Medicul dumneavoastră v-a prescris Nespo stilou injector (pen) preumplut pentru injectare chiar în țesutul de sub piele. Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul vă vor spune care este doza de care aveți nevoie și cât de frecvent ar trebui administrată. Folosiți fiecare stilou injector (pen) preumplut pentru o singură injecție.

Echipament

Pentru a vă face singur o injecție aveți nevoie de:

- un Nespo stilou injector (pen) preumplut nou și
- tampoane cu alcool medicinal sau ceva asemănător.

Pregătirea pentru injectarea Nespo

1. Scoateți din frigider pen-ul. Pentru o administrare mai ușoară, lăsați pen-ul la temperatura camerei pentru aproximativ 30 de minute. Nu încălziți Nespo în alt fel (de exemplu, nu încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte). În plus, nu expuneți direct la lumina solară pen-ul preumplut.
2. Nu agitați pen-ul preumplut.
3. **Nu** îndepărtați capacul de culoare gri al acului de la pen-ul preumplut până nu sunteți gata de injectare.
4. Verificați dacă este doza corectă pe care medicul v-a prescris-o.
5. Verificați data expirării de pe eticheta pen-ului preumplut (EXP:). Nu utilizați dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate pe etichetă.
6. Verificați aspectul Nespo prin fereastra de inspectare. Trebuie să fie un lichid limpede, incolor sau ușor sidefiu. Dacă nu este limpede sau există mici particule în soluție, nu trebuie folosit.
7. **Spălați-vă bine pe mâini.**
8. Găsiți un loc confortabil, bine luminat, curățați suprafața și puneți la îndemână toate cele necesare pentru administrare.

Capac gri de protecție

Buton roșu



Fereastră de inspectie

7a. Alegerea și pregătirea locului de administrare a injecției

1. Alegerea unui loc pentru injecție

Locul de injecție trebuie să fie stabil pentru ca dispozitivul să acționeze cum trebuie.

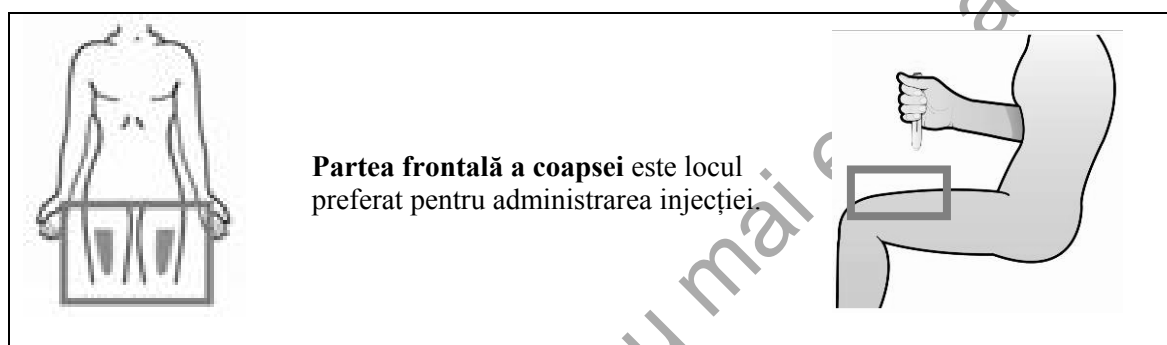
Locul preferat de injecție la utilizarea Nespo stilou injector (pen) preumplut este partea frontală a coapsei.

Alternați locul de injecție:

Puteți alterna locul de injecție pentru fiecare administrare pentru a evita durerea pe oricare dintre locații.

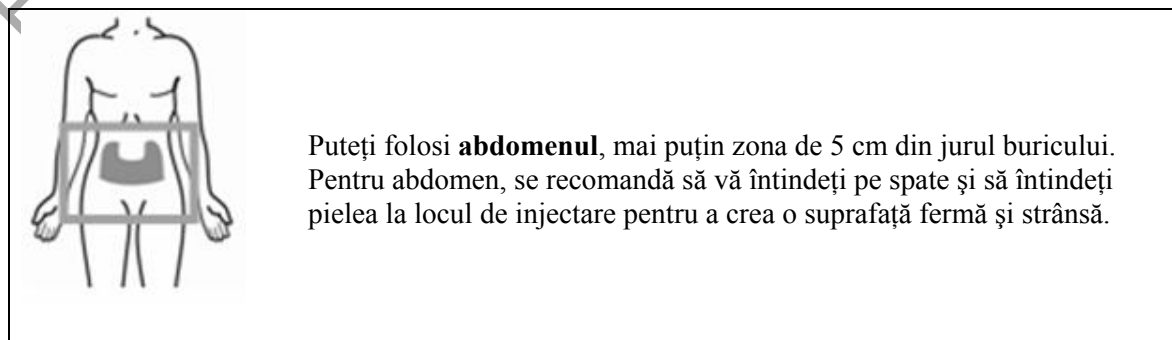
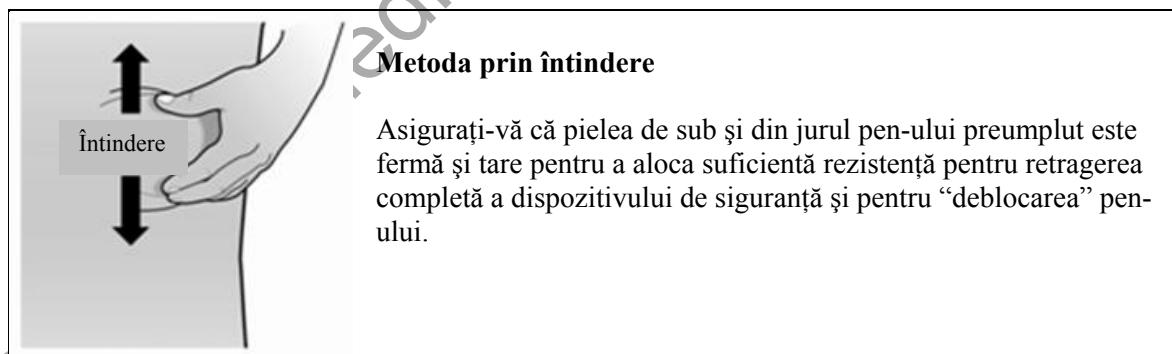
Nu injectați în locuri unde pielea este dureroasă, vânătă, roșie sau tare. Evitați zonele cicatrizate sau cu urme de întindere.

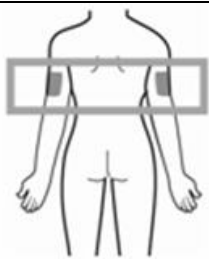
2a. Instrucțiuni pentru locul preferat de injecție



2b. Instrucțiuni pentru locuri alternative de administrare a injecției

Când se optează pentru locuri de injecție alternative, este foarte important să se creeze suficientă tensiune superficială asupra locului pentru a fi în stare să se ducă la capăt administrarea injecției.





Dacă altcineva vă administrează injecția, pot folosi și **zona exterioară a brațului superior**. Pentru partea de sus a brațelor, se recomandă întinderea pielii la locul de injectare pentru a crea o suprafață fermă și strânsă.

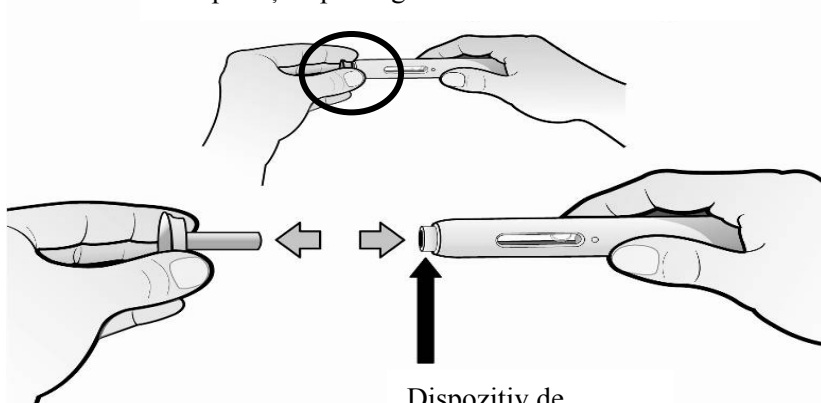
3. Pregătiți locul

Pentru a pregăti zona de piele unde urmează să fie injectat Nespo, stergeți locul de injectare cu un tampon cu alcool medicinal. **Nu atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.**

7b. Injectarea Nespo folosind pen-ul preumplut

1. Îndepărtați capacul gri al acului.

Îndepărtați capacul gri al acului



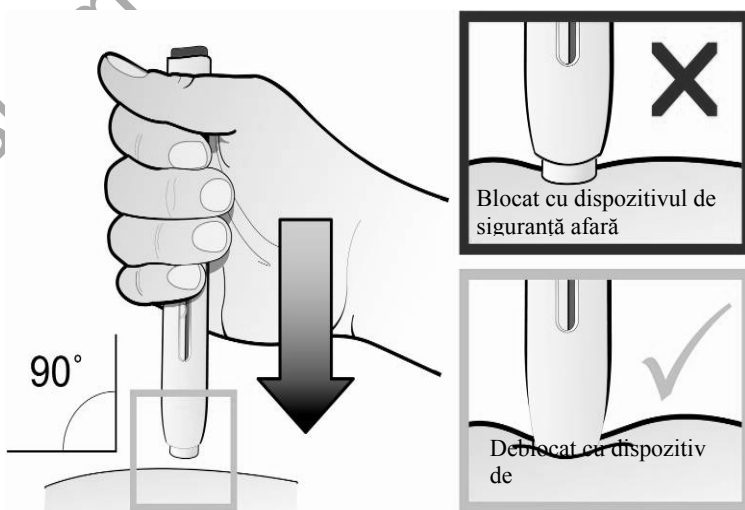
Dispozitiv de

Ø **Nu** răsuciți capacul gri al acului

Ø **Nu** încercați să puneți la loc capacul acului pe pen-ul preumplut

✓ **Trageți direct** capacul gri

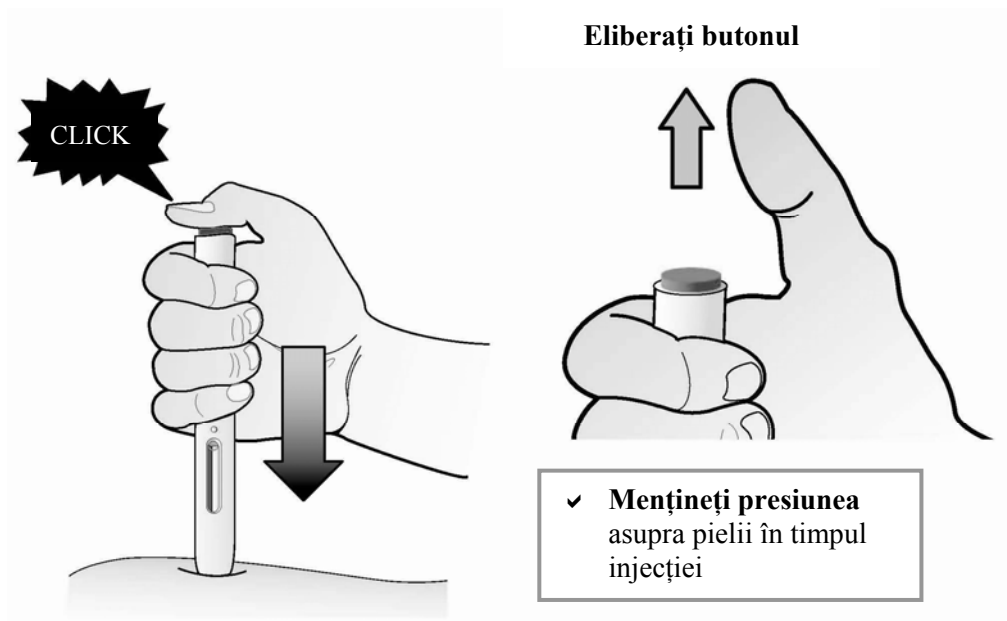
2. Nu atingeți butonul roșu. Apăsați pen-ul preumplut pe piele pentru a debloca dispozitivul de siguranță.



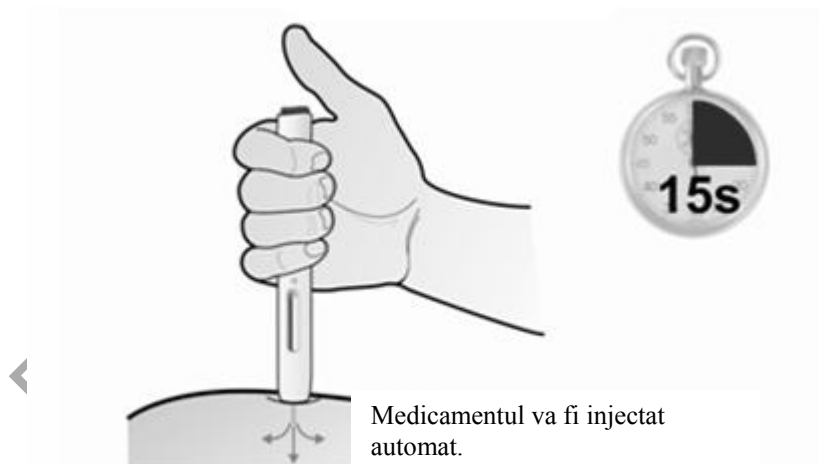
Ø **Nu apăsați butonul roșu până când dispozitivul de siguranță nu este complet retras.**

- ✓ **Mențineți** suficientă presiune descendentă pentru a retrage complet dispozitivul galben de siguranță și pentru a menține butonul roșu deblocat.
- ✓ **Mențineți** pen-ul preumplut în unghi drept (90°) pe locul de injectare.

3. Apăsați scurt și eliberați butonul roșu



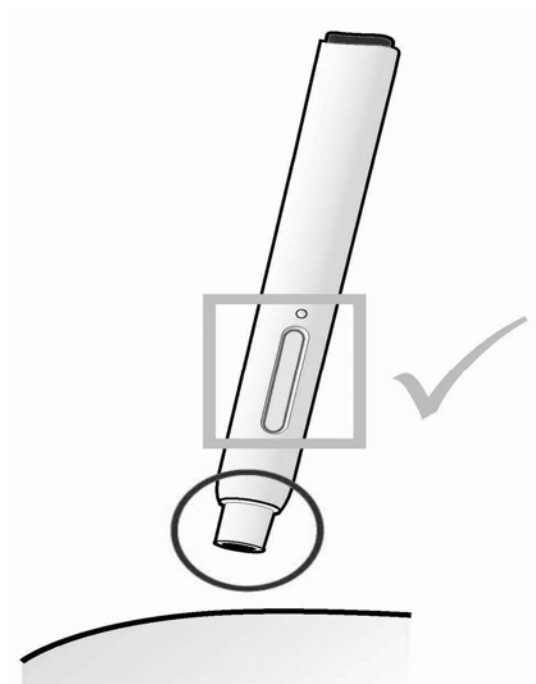
4. Numărați încet până la 15 secunde pentru ca administrarea injectiei să se încheie.



Ø **Nu mișcați pen-ul preumplut în timpul injectiei.**

- ✓ **Așteptați** ca injectia să se încheie înainte de a elibera de sub presiune.
- ✓ **Este posibil să auziți un al doilea click atunci când butonul roșu revine în poziție.**

5. Verificați fereastra pentru a avea confirmarea administrării complete a dozei.



Dispozitiv de siguranță jos după folosire

- ✓ Verificați fereastra de verificare pentru a avea confirmarea că a devenit galbenă .
- ! Dacă aceasta nu e galbenă, contactați-vă medicul, asistenta medicală sau farmacistul.

Nu uitați

Dacă aveți orice problemă, vă rugăm să nu ezitați să întrebați medicul dumneavoastră sau asistenta medicală pentru a primi ajutor sau sfaturi.

Eliminarea pen-urilor preumplute folosite

- Datorită capacului de siguranță al acului, nu este recomandat să puneți capacul gri la loc pe pen-urile preumplute folosite.
- Pen-urile preumplute folosite trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Insert suplimentar opțional

FAȚĂ- Ghid de utilizare a Nespo:

Nespo Stilou injector (pen) preumplut SureClick- Citiți prospectul înainte de utilizare				
ROMÂNĂ	<u>Locul preferat de injectare</u> este fața anterioară a coapsei	<u>Locuri alternative de injectare</u> sunt abdomenul sau fața externă a brațului	<u>Întindeți pielea la locurile alternative de injectare</u>	Întoarceți pentru a urmări pașii pentru injectare
			Întindeți Locul de injectare trebuie să fie ferm și bine întins	

SPATE- Ghid de utilizare a Nespo:

ROMÂNĂ	① Îndepărtați capacul gri al acului Ø Nu răsuciți capacul gri al acului	② Nu atingeți butonul roșu. Apăsați stiloul injector pe piele pentru a debloca dispozitivul de siguranță. X Blocat ✓ Deblocat	③ Apăsați scurt și deblocați butonul roșu. Click Mențineți apăsat asupra pielii	④ Numărați încet până la 15 secunde pentru ca administrarea injecției să se încheie.	⑤ Verificați fereastra ✓ Administrarea este completă când fereastra este galbenă