PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 10 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte približne dávku o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu.Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo* aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou s rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 10 µg v 0,4 ml (25 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/001 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/002 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/033 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 15 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 15 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 20 g/dl (1,3 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou s rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

V dvoch štúdiách sa skúmal vplyv epoetínov na dĺžku prežívania resp. na progresiu nádorového ochorenia u osôb s vysokými cieľovými hodnotami hemoglobínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO , ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Iek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 15 µg v 0,375 ml (40 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/003 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/004 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/034 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 20 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sanemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou s rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO , ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 20 µg v 0,5 ml (40 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/005 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/006 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/035 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 30 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi, avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 30 µg v 0,3 ml (100 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/007 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/008 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/036 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 40 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO , ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 40 µg v 0,4 ml (100 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/009 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/010 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/036 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 50 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO , ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 50 µg v 0,5 ml (100 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/011 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/012 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/037 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 60 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 60 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO , ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 60 µg v 0,3 ml (200 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/013 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/014 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/039 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 80 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 80 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 80 µg v 0,4 ml (200 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/015 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/016 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/040 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 100 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 100 µg v 0,5 ml (200 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/017 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/018 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/041 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 130 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 130 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi, avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 130 µg v 0,65 ml (200 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/069 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/070 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/071 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 150 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 150 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 150 µg v 0,3 ml (500 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/019 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/020 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/042 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 300 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 300 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi, avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 300 µg v 0,6 ml (500 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/021 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/022 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/043 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 500 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 500 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi, avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25ºC). Ak sa raz injekčná striekačka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom Nespa, 500 µg v 1 ml (500 µg/ml).

Injekčné striekačky môžu byť poskytnuté buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy) alebo neblistrovom balení (len 1 kus).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplnené striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jednou injekčnou striekačkou. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/023 blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/01/184/024 blistrové balenie (4 striekačky)
EU/1/01/184/044 neblistrové balenie (1 striekačka)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 15 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 15 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 1ml (15 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v injekčnej liekovke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v injekčnej liekovke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorázovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivelosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy sa má hodnotiť hladina železa u všetkých pacientov pred a počas terapie môže byť potrebá dodatočná liečba železom.
Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

Úplné znenie skončené platnosťou registrácie

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorení

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti od dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Výskyt	Nežiaduci účinok lieku
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo* aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždennebez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenous rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO-čo dovoľujena dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz injekčná liekovka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri injekčné liekovky z priesvitného skla s gumovými zátkami s injekčným roztokom Nespa, 15 µg v 1 ml (15 µg/ml).

Injekčné liekovky sú vyrobené zo skla typu 1 s gumovými, fluoropolymérom potiahnutými zátkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný, ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku z jednej injekčnej liekovky. Všetok liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby injekčná liekovka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/023 1 injekčná liekovka
EU/1/01/184/024 4 injekčné liekovky

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 25 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 25 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 1ml (25 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v injekčnej liekovke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v injekčnej liekovke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorázovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivelosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy sa má hodnotiť hladina železa u všetkých pacientov pred a počas terapie môže byť potrebá dodatočná liečba železom.
Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

Úplné znenie skrátené s platnosťou registrácie

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorení

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti od dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Výskyt	Nežiaduci účinok lieku
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo* aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždennebez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenous rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO-čo dovoľujena dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz injekčná liekovka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri injekčné liekovky z priesvitného skla s gumovými zátkami s injekčným roztokom Nespa, 25 µg v 1 ml (25 µg/ml).

Injekčné liekovky sú vyrobené zo skla typu 1 s gumovými, fluoropolymérom potiahnutými zátkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný, ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku z jednej injekčnej liekovky. Všetok liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby injekčná liekovka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/025 1 injekčná liekovka
EU/1/01/184/026 4 injekčné liekovky

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 40 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 1ml (40 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v injekčnej liekovke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v injekčnej liekovke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínurovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorázovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivelosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy sa má hodnotiť hladina železa u všetkých pacientov pred a počas terapie môže byť potrebá dodatočná liečba železom.
Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

Úplné znenie s platnosťou registrácie

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorení

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti od dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Výskyt	Nežiaduci účinok lieku
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo* aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždennebez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenous rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO-čo dovoľujena dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz injekčná liekovka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri injekčné liekovky z priesvitného skla s gumovými zátkami s injekčným roztokom Nespa, 40 µg v 1 ml (40 µg/ml).

Injekčné liekovky sú vyrobené zo skla typu 1 s gumovými, fluoropolymérom potiahnutými zátkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný, ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku z jednej injekčnej liekovky. Všetok liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby injekčná liekovka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/027 1 injekčná liekovka
EU/1/01/184/028 4 injekčné liekovky

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 60 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 1ml (60 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v injekčnej liekovke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo je dodávaný pre priamu spotrebu v injekčnej liekovke. Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorázovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie..

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivelosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy sa má hodnotiť hladina železa u všetkých pacientov pred a počas terapie môže byť potrebá dodatočná liečba železom.
Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

Úplné znenie súhrnu charakteristických vlastností lieku s ukončenou platnosťou registrácie

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorení

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti od dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Výskyt	Nežiaduci účinok lieku
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo* aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždennebez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenous rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO-čo dovoľujena dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.
Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz injekčná liekovka vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu alebo štyri injekčné liekovky z priesvitného skla s gumovými zátkami s injekčným roztokom Nespa, 60 µg v 1 ml (60 µg/ml).

Injekčné liekovky sú vyrobené zo skla typu 1 s gumovými, fluoropolymérom potiahnutými zátkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nespo je sterilný, ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku z jednej injekčnej liekovky. Všetok liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby injekčná liekovka dosiahla izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto a podávajte pomaly, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/029 1 injekčná liekovka
EU/1/01/184/030 4 injekčné liekovky

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 10 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 10 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 10 µg v 0,4 ml (25 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/045 1 kus
EU/1/01/184/057 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 15 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 15 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov. Klinické štúdie ukázali, že odpoveď jednotlivých pacientov na liečbu je rôzna. Predsa však by dolu uvedené odporúčania mali byť nasledované u oboch, dospelých i pediatrických pacientov, a neskôr upravené podľa klinickej indikácie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne.Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 15 µg v 0,375 ml (40 µg/ml).

Pero je v balení po 1 alebo 4 kusoch.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/046 1 kus
EU/1/01/184/058 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 20 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 20 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 20 µg v 0,5 ml (40 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/047 1 kus
EU/1/01/184/059 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 30 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 30 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 30 µg v 0,3 ml (100 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/048 1 kus
EU/1/01/184/060 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 40 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 40 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 40 µg v 0,4 ml (100 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/049 1 kus
EU/1/01/184/061 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 50 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 50 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 13 g/dl, je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 50 µg v 0,5 ml (100 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/050 1 kus
EU/1/01/184/062 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 60 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 60 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 60 µg v 0,3 ml (200 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/051 1 kus
EU/1/01/184/063 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 80 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 80 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,28 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 80 µg v 0,4 ml (200 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/052 1 kus
EU/1/01/184/064 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 100 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 100 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 100 µg v 0,5 ml (200 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/053 1 kus
EU/1/01/184/065 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 130 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 130 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 130 µg v 0,65 ml (200 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/072 1 kus
EU/1/01/184/073 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 150 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 150 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
´Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 150 µg v 0,3 ml (500 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/054 1 kus
EU/1/01/184/066 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 300 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 300 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 300 µg v 0,6 ml (500 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/055 1 kus
EU/1/01/184/067 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 500 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 500 mikrogramov darbepoetínu alfa (darbepoetin alfa) v 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetín alfa je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Nespo (SureClick) je dodávaný pre priamu spotrebu v naplnenom pere. Predplneným perom je možné Nespo podávať len subkutánne.Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Nespo sa má podávať buď subkutánne alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punktúre periférnych žíl.

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l), sa má zvážiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liečba Nespom je rozdelená do dvoch stupňov – na fázu korektívnu a fázu udržovania. Návod na užívanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov. Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa neskúmala:

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza
Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25%, v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý jeden alebo dva týždne, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržovania

V udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne nebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti, prestavovaní z dávkovania Nespa raz týždenne na jedenkrát za dva týždne, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku týždennej dávky. Pokiaľ sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne požadovaná koncentrácia hemoglobínu dávkou jedenkrát za dva týždne, môže byť Nespo podávaný subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá odpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie by malo byť upravované tak, aby sa dosiahla požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25%.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25% , v závislosti od intenzity nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý jeden alebo dva týždne. Zmena dávkovania v udržovacej fáze liečby sa nemá uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý jeden alebo dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky za účelom udržania požadovanej hladiny hemoglobínu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívajúci r-HuEPO raz, dva alebo tri krát týždenne, môžu byť prestavení na Nespo raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Nespa (µg/týždeň) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Nespa raz za dva týždne (µg/2 týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200.Kvôli individuálnej variabilite sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa Nespo nahrádza liekom r-HuEPO, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý jeden alebo dva týždne.

Pediatrickí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza

Pre pacientov vo veku ≥ 11 rokov počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka 0,75 µg/kg subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku o približne 25%. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa ustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Nie je dostupný žiadny návod na korekciu hemoglobínu u pediatrických pacientov vo veku 1-10 rokov.

Fáza udržovania

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 11 rokov, v udržiavacej fáze je možné pokračovať s dávkami Nespa v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Nespa jedenkrát týždenne na jedenkrát každý druhý týždeň, by mali na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne. Akonáhle sa u nedialyzovaných pacientov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, môže sa podať Nespo subkutánne jedenkrát mesačne a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každý druhý týždeň.

U pediatrických pacientov vo veku 1-18 rokov, klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Nespo jedenkrát týždenne a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne môžu prejsť na Nespo podávané jedenkrát každý druhý týždeň. Počiatočná pediatrická dávka Nespa podávaná týždenne alebo jedenkrát každý druhý týždeň (µg/týždeň) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahradzuje r-HuEPO Nespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnaký spôsob aplikácie.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky o približne 25%.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku o približne 25%, v závislosti na rýchlosti nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť o približne 25%. Ak aj po tomto znížení dávky sa hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, aby sa zabezpečilo, že dostávajú najnižšiu schválenú dávku Nespa na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene spôsobu aplikácie sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla previesť vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Nespo sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa môžu pozorovať u pacienta ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné sa vyhýbať pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je popísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, nebude pravdepodobne ďalšia liečba účinná.

Liečba Nespom by mala byť prerušená približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25-50%, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Nespa na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg, a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť o približne 25 až 50%. Liečba Nespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25% ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25-50%.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na darbepoetín alfa, r-HuEPO alebo na niektorú z pomocných látok.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, obzvlášť v začiatočnej fáze liečby Nespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, je možné pokles hemoglobínu dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Nespa (pozri časť 4.2).

Za účelom zaistenia efektívnej erytropoézy u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred a počas terapie a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia odozvy na terapiu Nespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok kyseliny listovej, železa alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť látok stimulujúcich erytropoézu a má byť preto upravený. Opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu taktiež ovplyvniť odpoveď na erytropoetíny. Ako súčasť hodnotenia, má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické prípady bez odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zvážiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA, musí sa vykonať testovanie na anti-erytropoetínové protilátky.

V súvislosti s rekombinantnými erytropoézu stimulujúcimi proteínmi, vrátane darbepoetínu alfa, bola hlásená aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou anti-erytropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky krížovo reagujú so všetkými erytropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erytropoetín by nemali prejsť na darbepoetín alfa (pozri časť 4.8).

Vo všetkých štúdiách s Nespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre Nespo a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Nespo sa má u pacientov s chorobou pečene používať opatrne.

Nespo sa tiež má užívať opatrne u pacientov trpiacich na epilepsiu a kosáčikovitú anémiu.

Zneužitie Nespa zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu, čo môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek udržiavacia koncentrácia hemoglobínu nemá presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporučenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych príhod a vaskulárnej trombózy po podaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs) na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické štúdie nepreukázali významné prínosy po podaní epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a keď sa treba vyhnúť transfúzii krvi.

Nespo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Nespo boli hlásené kŕče.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Doplnková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l, alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20%.

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a klinickou evidenciou ischemickej choroby srdca, alebo kongestívnym zlyhaním srdca sa odporúča stanoviť cieľovú hladinu hemoglobínu individuálne. U týchto pacientov sa za cieľovú hornú hranicu považuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), ak to závažné symptómy (napr. angína) neurčujú inak.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Nespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Nespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Nespa, kým sa hladina draslíka upraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru
Epoetíny sú rastové faktory, ktoré v prvom rade podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Nespa a iných látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs):

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESAs nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium; stupeň anémie, prognóza prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený; a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevýši 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania popísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko tromboembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi Nespom a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcií s inými liečivami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa darbepoetín alfa podáva súčasne s hociktorými z týchto

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

liečiv, ich krvné hladiny majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Nespa.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Keďže nie sú k dispozícii klinické skúsenosti u dojčiacich žien, Nespo im nemá byť podávaný. Ak je terapia Nespom absolútne indikovaná, dojčiace matky musia dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U Nespa nebol pozorovaný žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné

V súvislosti s darbepoetínom alfa boli hlásené závažné alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, dyspnoe, kožných vyrážok a urtikárie.

Skúsenosti z klinického skúšania

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Nespo a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Nespom 83% pacientov dostávalo dialýzu a 17% pacientov nedostávalo dialýzu.

V štúdiách, kde bol Nespo podávaný subkutánnou injekčnou cestou, bola hlásená bolesť v oblasti vpichu súvisiaca s touto liečbou. Tento účinok bol pozorovaný častejšie ako v prípade liečby s r-HuEPO. Nepríjemný pocit v oblasti vpichu bol spravidla mierny a prechodnej povahy a objavoval sa prevažne po prvej injekcii.

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté (≥ 1/10)	Hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Tromboembolické udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Nespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solídnymi tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Incidencia nežiaducich účinkov z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou Nespom:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Výskyt**	**Nežiaduci účinok lieku**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vyrážka/erytém
Poruchy ciev	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Tromboembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté (≥ 1/10)	Edém
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Bolesť v mieste vpichu

Postmarketingové skúsenosti

Počas postmarketingového používania Nespa boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Čistá aplázia červených krviniek. V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Nespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi anti-erytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť prerušená liečba Nespom a pacienti sa nemajú prestaviť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

- Alergické reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, kožnej vyrážky a urtikárie.

- Kŕče

4.9 Predávkovanie

Terapeutické rozmedzie Nespa je veľmi široké. Ani pri veľmi vysokých sérových hladinách neboli pozorované príznaky predávkovania.

V prípade polycytémie sa má podávanie Nespa dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno previesť flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum, ATC kód: B03XA02.

Ľudský erytropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erytropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erytropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erytropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erytropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erytropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erytropoetín.

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhľovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo*

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 314 pacientmi s rakovinovým ochorením pľúc liečených chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie ($p < 0,001$).

Klinické štúdie určujúce dávku dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Nespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, mnohonárodnej štúdii. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola pridelená dávka buď 500 µg Nespa jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 µg /kg jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40% v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 µg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a 1,35 µg /kg v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne 72% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne 75% pacientov si vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od týždňa 5 do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojite slepej, placebom kontrolovanej štúdii s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Taktiež bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Epoetín je rastový faktor, ktorý v prvom rade podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito-zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna open-label štúdia. Dve štúdie nabrali pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12-14 g/dl. V open-label štúdii nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hazard ratio pre celkové prežívanie pohybovalo medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v štúdiách sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín a pacientmi v kontrolnej skupine.

Bolo vykonané systémové preskúmanie, ktoré zahŕňalo viac ako 9 000 pacientov zúčastnených v 57 klinických štúdiách. Meta-analýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadované hazard ratio 1,08 v prospech kontrol (95% CI: 0,99, 1,18; 42 štúdií a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko tromboembolických príhod (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 štúdií a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených

liek s ukončenou platnosťou registrácie

chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl nie je jasné, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami boli vylúčení zo skúmaných údajov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhľovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obehu nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO čo dovoľuje na dosiahnutie tej istej biologickej odozvy podávať darbepoetín alfa zriedkavejšie.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Eliminačný polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandard. odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hr/kg (štandard. odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť činí 37% po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetinu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 µg/kg bol jeho terminálny polčas 73 hodín (SD 24). Dlhší terminálny plazmatický polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorbcie.Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsoboch podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2% celkového klírensu) a neovplyvňuje sérový eliminačný polčas.

Za účelom zistenia dávky požadovanej na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Nespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenóznej alebo subkutánnej injekcie.

Zhodnotenie farmakokinetiky darbepoetínu alfa u pediatrických pacientov (vo veku 3-16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali alebo nedostávali dialýzu, stanovilo farmakokinetické profily na základe vzoriek odoberaných počas 1 týždňa (168 hodín) po jednorazovej subkutánnej alebo intravenóznej dávke. Pri porovnaní s farmakokinetickými údajmi získanými od dospelých s CHZO, keď bol dodržaný rovnaký čas odoberania vzoriek, porovnanie ukázalo, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO. Po intravenóznej aplikácii sa pozoroval približne 25%-ný rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna (AUC[0-∞]) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; avšak tento rozdiel bol nižší ako dvojnásobný rozsah AUC(0-∞) pozorovaný u pediatrických pacientov. AUC(0-∞) bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenóznej i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 µg/kg dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandard. odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandard. odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 µg/kg týždenne a 3 až 9 µg/kg každé dva týždne). Farmakokinetické parametere sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa steady state, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánne 1 krát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou umožnila sledovanie terminálneho polčasu.V tejto štúdii priemer (SD) terminálneho polčasu bol 74 hodín (SD 27).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil Nespo značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami.
Nežiaduce účinky pozorované pri vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov. Arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Nespo neukázal genotoxický potenciál a liek taktiež nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky závažný výskyt škodlivých účinkov vzhľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrodný alebo popôrodný vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Neboli zaznamenané žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Nespo nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pre účely ambulantného použitia môže byť Nespo vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmych dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25°C). Ak sa raz naplnené pero vytiahne z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25°C), musí sa buď použiť do 7 dní alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje jedno alebo štyri naplnené perá s injekčným roztokom Nespa, 500 µg v 1 ml (500 µg/ml).

Injekčné striekačky v pere sú vyrobené zo skla typu 1 s ihlami veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Skladačka obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Predplneným perom Nespo (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.
Nespo je sterilný ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku jedným perom. Každé pero môže byť použité len jedenkrát. Všetok liek, ktorý zostal v naplnenej injekčnej striekačke, je nutné zlikvidovať.

Pred podávaním je nutné skontrolovať, či roztok Nespa neobsahuje viditeľné častice. Iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky je možné podať. Netrepte. Pred podaním nechajte, aby naplnené pero dosiahlo izbovú teplotu.

Striedajte injekčné miesto, aby sa zabránilo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/056 1 kus
EU/1/01/184/068 4 kusy

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8 Jún 2001
Dátum posledného predĺženia: 19 Máj 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu biologického liečiva

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém farmakobdelosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby bol systém farmakobdelosti, ako je popísaný vo verzii 3.0 Modulu 1.8.1 registračnej dokumentácie, zavedený a funkčný pred uvedením lieku do obehu a pokiaľ je liek v obehu.

Plán riadenia rizík

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje vykonávať štúdie a ďalšie aktivity týkajúce sa farmakobdelosti, ktoré sú vymenované v Pláne pre farmakobdelosť, ako to bolo schválené v prvej verzii (20. apríla 2007) Plánu riadenia rizík (Risk Management Plan) v Module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v ďalších aktualizáciách Plánu riadenia rizík schválených CHMP.

Podľa smernice CHMP pre systémy riadenia rizika humánnych liekov (CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use) sa má aktualizácia Plánu riadenia rizík podať v rovnakom čase ako nasledujúci Periodický rozbor bezpečnosti lieku (Periodic Safety Update Report).

Okrem toho sa má Plán riadenia rizík podať,
- Ak sa vyskytnú nové informácie, ktoré môžu ovplyvniť v súčasnosti platnú Špecifikáciu bezpečnosti, Plán pre farmakobdelosť alebo činnosti na minimalizáciu rizika
- V priebehu 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (farmakobdelosť alebo minimalizácia rizika)

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

- Na požiadanie Európskej liekovej agentúry (EMEA).

PSUR

Špecifický pediatrický Periodický rozbor bezpečnosti lieku bude podaný liekovej agentúre každých 6 mesiacov počas prvých 2 rokov po schválení rozšírenej pediatrickej indikácie pre Nespo v prípade CKD.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 10 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,4 ml obsahuje 10 mikrogramov darbepoetínu alfa (40 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/001 1 striekačka
EU/1/01/184/002 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 10 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,4 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 10 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,4 ml obsahuje 10 mikrogramov darbepoetínu alfa (40 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/033

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 10 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 15 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,375 ml obsahuje 15 mikrogramov darbepoetínu alfa (40 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/003 1 striekačka
EU/1/01/184/004 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 15 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,375 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,375 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 15 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,375 ml obsahuje 15 mikrogramov darbepoetínu alfa (40 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/034

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 15 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,375 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 20 mikrogramov
injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,5 ml obsahuje 20 mikrogramov darbepoetínu alfa (40 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/005 1 striekačka
EU/1/01/184/006 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 20 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,5 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 20 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,5 ml obsahuje 20 mikrogramov darbepoetínu alfa (40 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/035

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 20 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 30 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,3 ml obsahuje 30 mikrogramov darbepoetínu alfa (100 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/007 1 striekačka
EU/1/01/184/008 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 30 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,3 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,3 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 30 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,3 ml obsahuje 30 mikrogramov darbepoetínu alfa (100 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/036

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 30 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,3 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 40 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,4 ml obsahuje 40 mikrogramov darbepoetínu alfa (100 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/009 1 striekačka
EU/1/01/184/010 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 40 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,4 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 40 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,4 ml obsahuje 40 mikrogramov darbepoetínu alfa (100 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/037

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 40 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 50 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,5 ml obsahuje 50 mikrogramov darbepoetínu alfa (100 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/011 1 striekačka
EU/1/01/184/012 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 50 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,5 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 50 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,5 ml obsahuje 50 mikrogramov darbepoetínu alfa (100 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/038

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 50 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 60 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,3 ml obsahuje 60 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/013 1 striekačka
EU/1/01/184/014 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 60 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,3 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,3 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 60 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,3 ml obsahuje 60 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/039

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 60 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,3 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 80 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,4 ml obsahuje 80 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/015 1 striekačka
EU/1/01/184/016 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 80 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,4 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 80 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,4 ml obsahuje 80 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/040

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 80 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 100 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,5 ml obsahuje 100 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/017 1 striekačka
EU/1/01/184/018 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 100 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,5 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 100 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,5 ml obsahuje 100 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/041

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 100 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 130 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,65 ml obsahuje 130 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/069 1 striekačka
EU/1/01/184/070 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 130 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,65 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,65 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 130 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,65 ml obsahuje 130 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/071

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 130 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,65 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 150 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,3 ml obsahuje 150 mikrogramov darbepoetínu alfa (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/019 1 striekačka
EU/1/01/184/020 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 150 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,3 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,3 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 150 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,3 ml obsahuje 150 mikrogramov darbepoetínu alfa (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/042

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 150 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,3 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 300 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,6 ml obsahuje 300 mikrogramov darbepoetínu alfa (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/021 1 striekačka
EU/1/01/184/022 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 300 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

0,6 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,6 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 300 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,6 ml obsahuje 300 mikrogramov darbepoetínu alfa (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/043

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 300 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,6 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIE S INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 500 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 1 ml obsahuje 500 mikrogramov darbepoetínu alfa (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie
4 naplnené injekčné striekačky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/031 1 striekačka
EU/1/01/184/032 4 striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTROVÉ BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 500 µg injekcia
Darbepoetin alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dompé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. INÉ

i.v./s.c.

1 ml

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE BEZ BLISTRA S 1 INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 500 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej striekačke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 1 ml obsahuje 500 mikrogramov darbepoetínu alfa (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/044

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY BEZ BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 500 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE BALENIE S INJEKČNOU LIEKOVKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 15 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s objemom 1 ml obsahuje 15 mikrogramov darbepoetínu alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka na jednorazové použitie
4 injekčné liekovky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/023 1 liekovka
EU/1/01/184/024 4 liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 15 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE BALENIE S INJEKČNOU LIEKOVKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 25 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s objemom 1 ml obsahuje 25 mikrogramov darbepoetínu alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka na jednorazové použitie
4 injekčné liekovky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/025 1 liekovka
EU/1/01/184/026 4 liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 25 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE BALENIE S INJEKČNOU LIEKOVKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 40 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s objemom 1 ml obsahuje 40 mikrogramov darbepoetínu alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka na jednorazové použitie
4 injekčné liekovky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/027 1 liekovka
EU/1/01/184/028 4 liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 40 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE BALENIE S INJEKČNOU LIEKOVKOU

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 60 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s objemom 1 ml obsahuje 60 mikrogramov darbepoetínu alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka na jednorazové použitie
4 injekčné liekovky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Na vnútrožilové a podkožné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/184/029 1 liekovka
EU/1/01/184/030 4 liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Nespo 60 µg injekcia
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 10 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,4 ml obsahuje 10 mikrogramov darbepoetínu alfa (40 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/045 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 10 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 15 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,375 ml obsahuje 15 mikrogramov darbepoetínu alfa (40 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/046 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 15 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,375 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 20 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,5 ml obsahuje 20 mikrogramov darbepoetínu alfa (40 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/047 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 20 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 30 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,3 ml obsahuje 30 mikrogramov darbepoetínu alfa (100 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/048 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 30 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,3 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 40 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,4 ml obsahuje 40 mikrogramov darbepoetínu alfa (100 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/049 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 40 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 50 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,5 ml obsahuje 50 mikrogramov darbepoetínu alfa (100 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/050 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 50 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 60 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,3 ml obsahuje 60 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/051 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 60 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,3 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 80 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,4 ml obsahuje 80 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/052 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 80 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 100 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,5 ml obsahuje 100 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/053 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 100 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 130 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,65 ml obsahuje 130 mikrogramov darbepoetínu alfa (200 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/072 1 kus
EU/1/01/184/073 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 130 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,65 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 150 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,3 ml obsahuje 150 mikrogramov darbepoetínu alfa (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/054 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 150 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,3 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 300 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 0,6 ml obsahuje 300 mikrogramov darbepoetínu alfa (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/055 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 300 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,6 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
BALENIE OBSAHUJÚCE 1 NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nespo 500 mikrogramov Injekčný roztok v naplnenom pere
Darbepoetín alfa

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s obsahom 1 ml obsahuje 500 mikrogramov darbepoetínu alfa (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1
1 naplnené pero na jednorazové použitie.
Tato škatuľka s jedným naplneným perom je súčasťou balenia po 4 kusoch.
SureClick x4
4 naplnené perá na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na subkutánne (podkožné) použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/184/056 1 kus
EU/1/01/184/XXX 4 kusy

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA NAPLNENOM PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Nespo 500 µg injekcia
Darbepoetin alfa
S.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Nespo 10 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 15 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 20 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 30 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 40 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 50 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 60 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 80 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 100 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 130 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 150 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 300 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nespo 500 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
darbepoetín alfa

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Nespo a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Nespo
3. Ako užívať Nespo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nespo
6. Ďalšie informácie
7. Pokyny na injekčné podanie naplnenej injekčnej striekačky Nespo

1. ČO JE NESPO A NA ČO SA POUŽÍVA

Váš lekár Vám predpísal Nespo (antianemikum) na liečbu Vašej anémie. Stav anémie nastane, keď je vo Vašej krvi nedostatok červených krviniek a v súvislosti s tým sa vyskytnú príznaky ako únava, slabosť a nedostatok dychu.

Nespo pôsobí presne tým istým mechanizmom ako prirodzený hormón erytropoetín. Erytropoetín je produkovaný vo Vašich obličkách a podporuje tvorbu červených krviniek v kostnej dreni. Liečivom v lieku Nespo je darbepoetín alfa, produkovaný génovou technológiou v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (CHO-K1).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak trpíte chronickým zlyhaním obličiek

Nespo sa používa na liečbu symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (zlyhanie obličiek) u dospelých a detí. V prípade zlyhania obličiek tieto neprodukujú dostatočné množstvo prirodzeného hormónu, erytropoetínu, čo môže často spôsobovať anémiu.

Pretože na vytvorenie červených krviniek Vaše telo potrebuje určitý čas, prvé účinky liečby sa nedostavia za skôr ako štyri týždne. Váš bežný program dialýzy nijako neovplyvní schopnosť Nespa liečiť Vašu anémiu.

Ak ste liečený chemoterapiou

Nespo sa používa na liečbu symptomatickej anémie u dospelých pacientov s nemyeloidnými malígnymi nádorovými ochoreniami, ktorí sú liečení chemoterapiou.

Jeden z hlavných nežiaducich účinkov chemoterapie je blokáda produkcie dostatočného množstva krviniek v kostnej dreni. Na začiatku sa zdajú byť ovplyvnené iba biele krvinky. To je preto, že červené krvinky majú v cirkulujúcej krvi oveľa dlhšiu životnosť. Koncom Vašej chemoterapie, obzvlášť ak bola Vaša liečba silná, počet Vašich červených krviniek môže klesnúť a zapríčiniť anémiu.

2. SKÔR AKO UŽIJETE NESPO

NEUŽÍVAJTE Nespo:

- Ak Vám bol diagnostikovaný vysoký krvný tlak, ktorý nie je kontrolovaný inými liekmi, ktoré Vám predpísal Váš lekár; alebo
- keď ste alergický na Nespo (darbepoetín alfa), r-HuEPO alebo niektorú z ďalších zložiek Nespa.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Nespa

Prosím oznámte Vášmu lekárovi, ak trpíte, alebo ste trpeli na:

- vysoký krvný tlak, ktorý je liečený inými liekmi predpísanými Vaším lekárom;
- kosáčikovitú anémiu;
- epileptické kŕče (záchvaty);
- kŕče (záchvaty)
- ochorenie pečene;
- značne nedostatočnú odpoveď na lieky používané na liečbu anémie alebo
- alergiu na latex. Kryt ihly naplnenej striekačky obsahuje derivát latexu.

Zvláštne upozornenia

- Ak máte príznaky, ktoré zahŕňajú nezvyčajnú únavu a nedostatok energie, môže to znamenať, že máte čistú apláziu červených krviniek (PRCA), ktorá bola hlásená u pacientov. PRCA znamená, že telo prestane produkovať, prípadne zníži tvorbu červených krviniek, čo spôsobuje závažnú anémiu. Ak pociťujete tieto príznaky, mali by ste sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí najvhodnejší postup liečby anémie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

- Váš lekár sa snaží udržiavať hemoglobín v rozmedzí 10 a 12 g/dl.

- Ak máte chronické zlyhanie obličiek, existuje zvýšené riziko závažných problémov so srdcom alebo krvnými cievami (kardiovaskulárne príhody), ak je hladina Vášho hemoglobínu udržiavaná príliš vysoko.

- Ak ste onkologický pacient (ak trpíte na nádorové ochorenie), uvedomte si prosím, že Nespo môže pôsobiť ako rastový faktor krvných buniek a za určitých okolností môže mať negatívny vplyv na Vaše nádorové ochorenie. V závislosti od Vašej individuálnej situácie môže byť vhodnejšia krvná transfúzia. Porozprávajte sa o tom prosím so svojim lekárom.

- Zneužitie zdravými osobami môže zapríčiniť životu nebezpečné problémy so srdcom alebo cievami.

Používanie iných liekov

Cyklosporín a takrolimus môžu byť ovplyvnené počtom červených krviniek vo Vašej krvi. Je dôležité, aby ste svojho lekára informovali v prípade, že užívate jeden z týchto liekov.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi.

Užívanie Nespa s jedlom a nápojmi

Jedlo a nápoje neovplyvňujú Nespo.

Tehotenstvo a dojčenie

Nespo nebol skúšaný u tehotných žien. Je dôležité oznámiť Vášmu lekárovi, ak:

- ste tehotná;

- si myslíte, že môžete byť tehotná; alebo

- plánujete otehotnieť.

Nie je známe, či sa darbepoetín alfa vylučuje do ľudského mlieka. Ak užívate Nespo, musíte dojčenie ukončiť.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nespo by nemal ovplyvňovať Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ NESPO

Po uskutočnení krvných testov sa Váš lekár rozhodol, že potrebujete Nespo, pretože hladina Vášho hemoglobínu je 10 g/dl alebo menej. Váš lekár Vám povie, aké množstvo a ako často musíte užívať Nespo, aby sa hladina hemoglobínu udržala v rozmedzí 10 a 12 g/dl. Závisí od toho, či ste dospelý alebo dieťa.

Injekčné podanie Nespa

Váš lekár sa môže rozhodnúť, že bude najlepšie, keď si budete podávať Nespo sami alebo Váš opatrovateľ. Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik Vám ukážu, ako si ho sami podáte pomocou

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

naplnenej injekčnej striekačky. Nepokúšajte sa o podanie, ak ste neboli poučený. **Nikdy si Nespo sami nepodávajte do žily.**

Ak trpíte chronickým zlyhaním obličiek

Nespo sa podáva formou jednej injekcie jedenkrát týždenne, alebo jedenkrát každé dva týždne alebo jedenkrát mesačne buď pod Vašu kožu (subkutánne) alebo do žily (intravenózne).

Za účelom nápravy Vašej anémie bude Vaša začiatočná dávka Nespa na kilogram telesnej hmotnosti buď:
- 0,75 mikrogramov jedenkrát za dva týždne alebo
- 0,45 mikrogramov jedenkrát týždenne

Váš lekár uskutoční pravidelné odbery krvi aby zistil, ako sa Vaša anémia upravuje a môže dávkovanie upraviť raz každé štyri týždne, ak je to nevyhnutné.

Keď sa Vaša anémia upraví, Váš lekár bude pokračovať v pravidelnej kontrole krvi a Vaša dávka môže byť opäť upravená za účelom udržania dlhodobej kontroly Vašej anémie. Váš lekár Vás bude informovať, ak sa Vám zmení dávka.

Pravidelne bude kontrolovaný aj Váš krvný tlak, hlavne na začiatku liečby.

V niektorých prípadoch môže Váš lekár navrhnúť doplňujúcu liečbu železom.

Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť spôsob, akým je injekcia podávaná (pod kožu alebo do žily). Ak sa zmení, začnete podávanie s tou istou dávkou, ako ste doteraz užívali a Váš lekár uskutoční krvné odbery, aby sa zabezpečila správna liečba Vašej anémie aj naďalej.

Ak sa Váš lekár rozhodol zmeniť Vašu terapiu z r-HuEPO (erytropoetín produkovaný génovou technológiou) na Nespo, určí tiež, či budete dostávať Nespo jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Injekčné podanie sa zhoduje s tou pre r-HuEPO, ale Váš lekár stanoví, aké množstvo musíte užívať a kedy a ak je to nevyhnutné, môže upraviť Vašu dávku.

Ak ste liečený chemoterapiou

Nespo sa podáva formou jednej injekcie jedenkrát týždenne alebo jedenkrát za tri týždne pod Vašu kožu.

Za účelom nápravy Vašej anémie bude Vaša začiatočná dávka
- 500 mikrogramov jedenkrát za tri týždne (6,75 mikrogramov Nespa na kilogram telesnej hmotnosti) alebo
- 2,25 mikrogramov (jedenkrát týždenne) Nespa na kilogram Vašej telesnej hmotnosti.

Váš lekár uskutoční pravidelné odbery krvi aby zistil, ako sa Vaša anémia upravuje a môže dávkovanie podľa potreby upraviť. Vaša liečba bude pokračovať po dobu približne štyroch týždňov od ukončenia chemoterapie. Váš lekár Vám oznámi, kedy presne ukončiť užívanie Nespa.

V niektorých prípadoch môže lekár odporučiť dodatkovú liečbu železom.

Ak užijete viac Nespa ako máte

Ak ste užili viac Nespa ako potrebujete, nemali by sa vyskytnúť žiadne závažné problémy. Napriek tomu by ste mali kontaktovať svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika, ak sa to stane. Ak sa necítite dobre, ihneď kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Nespo

Ak ste dávku Nespa vynechali, mali by ste kontaktovať svojho lekára a zistiť, kedy je vhodné užiť ďalšiu dávku.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Nespo môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U niektorých pacientov užívajúcich Nespo sa vyskytli nasledovné nežiaduce účinky:

Veľmi časté (pozorované u viac ako 10 zo 100 osôb)

- Vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- Zadržiavanie tekutín (edém)

Časté (pozorované u viac ako 1 zo 100 osôb)

- Krvné zrazeniny (trombóza)
- Bolesť okolo miesta vpichu
- Vyrážka a/alebo sčervenanie kože

Zriedkavé (pozorované u viac ako 1 z 10 000 osôb)

Závažné alergické reakcie, ktoré môžu zahŕňať:
- Náhle život ohrozujúce alergické reakcie (anafylaxia)
- Opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť problémy s prehĺtaním alebo dýchaním (angioedém)
- Skrátenie dychu (dyspnoé)
- Kožná vyrážka
- Žihľavka (urtikária)

Veľmi zriedkavé (pozorované u menej ako 1 z 10 000 osôb)

- Čistá aplázia červených krviniek (PRCA) – (anémia, nezvyčajná únava a nedostatok energie)

U pacientov liečených Nespom boli hlásené konvulzie (kŕče a záchvaty).

Ak máte ktorékoľvek symptómy, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, informujte o nich svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

5. AKO UCHOVÁVAŤ NESPO

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Nepoužívajte Nespo, ak sa domnievate, že mohol byť zmrazený.

Po vybratí striekačky z chladničky a ponechaní pri izbovej teplote približne 30 minút pred podaním sa musí spotrebovať do 7 dní alebo zlikvidovať.

Nepoužívajte Nespo po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaciNespo.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebujete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

6. ĎALŠIE INFORMÁCIENESPA

Čo Nespo obsahuje

Nespo sa dodáva v naplnenej injekčnej striekačke, ktorá obsahuje buď 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 alebo 500 mikrogramov liečiva darbepoetín alfa.

Nespo obsahuje tiež dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80 a vodu na injekciu.

Ako vyzerá Nespo a obsah balenia

Nespo je číra, bezfarebná alebo jemne perlivá tekutina. Ak obsahuje zákal alebo častice, nesmie sa použiť.

Nespo je dostupný v baleniach s 1 alebo 4 naplnenými injekčnými striekačkami (nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu). Injekčné striekačky sú dodávané buď s blistrovým balením (1 alebo 4 kusy) alebo bez blistrového balenia (1 kus).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v február 2008

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

---

7. POKYNY NA INJEKČNÉ PODANIE NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY NESPO

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako používať Nespo naplnenú striekačku. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si Nespo sami, ak ste neboli zvlášť poučený Vaším lekárom alebo zdravotnou sestrou. Ak si nie ste istý, ako treba injekciu podať alebo máte akékoľvek iné otázky, obráťte sa prosím na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ako Vy alebo druhá osoba užijete Nespo naplnenú striekačku?

Lekár Vám predpísal Nespo v naplnenej injekčnej striekačke na injekciu do tkaniva priamo pod kožu. Váš lekár alebo zdravotná sestra Vás poučí, koľko Nespa potrebujete a ako často by mal byť podávaný.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Príslušenstvo:

Na svojpomocné prevedenie injekcie potrebujete:

- Novú naplnenú injekčnú striekačku Nespa; a
- alkoholové tampóny alebo niečo podobné.

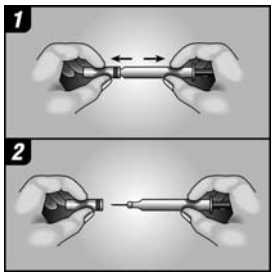
Čo mám urobiť pred tým ako si sám subkutánne podám Nespo?

1. Vyberte naplnenú injekčnú striekačku z chladničky. Nechajte naplnenú injekčnú striekačku stáť pri izbovej teplote približne 30 minút. Injekčné podanie bude príjemnejšie. Nezohrievajte Nespo nijakým iným spôsobom (napríklad v mikrovlnnej rúre alebo horúcej vode). Okrem toho, nevystavujte injekčnú striekačk priamemu slnečnému svetlu.
2. Naplnenou injekčnou striekačkou netrepte.
3. **Ne**odstraňujte kryt zo striekačky, pokiaľ nie ste pripravený na podanie.
4. Skontrolujte, či obsahuje správnu dávku, ktorú Vám lekár predpísal.
5. Skontrolujte dátum exspirácie na naplnenej injekčnej striekačke (EXP:). Nepoužívajte, ak uplynul posledný deň uvedeného mesiaca.
6. Skontrolujte vzhľad Nespa. Musí sa javiť ako číra, bezfarebná alebo jemne perlivá tekutina. Ak obsahuje zákal alebo častice, nesmie sa použiť.
7. **Poriadne si umyte ruky.**
8. Nájdite príjemné, dobre osvetlené a čisté miesto a uložte všetko, čo potrebujete tak, aby to bolo vo Vašom dosahu.

Ako si pripravím injekciu Nespa

Pred aplikáciou injekcie Nespa musíte urobiť nasledovné:

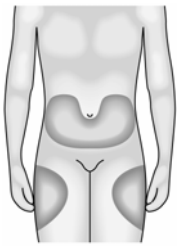
1. Aby sa zabránilo ohnutiu ihly, jemne bez otáčania odstráňte kryt z ihly ako je znázornené na obrázkoch 1 a 2.
2. Nedotýkajte sa ihly a netlačte na piest.
3. V naplnenej injekčnej striekačke môžete spozorovať malé vzduchové bubliny. Vzduchové bubliny nemusíte pred podaním injekcie odstrániť. Podanie injekčného roztoku so vzduchovými bublinami je neškodné.



4. Teraz môžete naplnenú injekčnú striekačku použiť.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Kde by som si mal injekciu podať?



- Najlepšie miesta na svojpomocné podanie Nespa sú horná časť stehien a brucho. Ak Vám injekciu podáva niekto iný, môže použiť tiež zadnú stranu ramien.

Miesto vpichu môžete meniť, ak spozorujete, že oblasť je červená alebo bolestivá.

Ako si podám injekciu?

1. Vydezinfikujte kožu pomocou alkoholových tampónov a uchopte (bez stláčania) kožu palcom a ukazovákom.
2. Umiestnite ihlu pod kožu ako vám ukázala Vaša zdravotná sestra alebo lekár.
3. Jemne potiahnite piest, aby ste sa presvedčili, že nebola prepichnutá cieva. Ak sa v striekačke objaví krv, vytiahnite ihlu a znovu pichnite na iné miesto.
4. Tlačte piest pomalým, rovnomerným tlakom, pritom stále držte kožu medzi prstami, až kým nebude injekčná striekačka prázdna.
5. Vytiahnite ihlu a kožu uvoľnite.
6. Ak spozorujete kvapku krvi, môžete ju jemne otrieť kúskom vaty alebo obväzu. Miesto vpichu nemasírujte. Ak je to potrebné, miesto vpichu prelepte náplasťou.
7. Každú striekačku použite len na jednu injekciu. Nepoužívajte prebytočný Nespo, ktorý zostal v striekačke.

Pamätajte:

Ak sa vyskytnú akékoľvek problémy, nebojte sa požiadať o radu a pomoc svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Likvidácia použitých striekačiek

- Nezakrývajte použité striekačky obalom, pretože by ste sa mohli náhodne popichať.
- Použité injekčné striekačky uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Použitú naplnenú striekačku zlikvidujte v súlade s miestnymi požiadavkami. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebujete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Nespo 15 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Nespo 25 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Nespo 40 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Nespo 60 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
darbepoetín alfa

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácií pre používateľov:

1. Čo je Nespo a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Nespo
3. Ako užívať Nespo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nespo
6. Ďalšie informácieNespa

1. ČO JE NESPO A NA ČO SA POUŽÍVA

Váš lekár Vám predpísal Nespo (antianemikum) na liečbu Vašej anémie. Stav anémie nastane, keď je vo Vašej krvi nedostatok červených krviniek a v súvislosti s tým sa vyskytnú príznaky ako únava, slabosť a nedostatok dychu.

Nespo pôsobí presne tým istým mechanizmom ako prirodzený hormón erytropoetín. Erytropoetín je produkovaný vo Vašich obličkách a podporuje tvorbu červených krviniek v kostnej dreni. Liečivom v lieku Nespo je darbepoetín alfa, produkovaný génovou technológiou v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (CHO-K1).

Ak trpíte chronickým zlyhaním obličiek

Nespo sa používa na liečbu symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (zlyhanie obličiek) u dospelých a detí. V prípade zlyhania obličiek tieto neprodukujú dostatočné množstvo prirodzeného hormónu, erytropoetínu, čo môže často spôsobovať anémiu.

Pretože na vytvorenie červených krviniek Vaše telo potrebuje určitý čas, prvé účinky liečby sa nedostavia za skôr ako štyri týždne. Váš bežný program dialýzy nijako neovplyvní schopnosť Nespa liečiť Vašu anémiu.

Ak ste liečený chemoterapiou

Nespo sa používa na liečbu symptomatickej anémie u dospelých pacientov s nemyeloidnými malígnymi nádorovými ochoreniami, ktorí sú liečení chemoterapiou.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Jeden z hlavných nežiaducich účinkov chemoterapie je blokáda produkcie dostatočného množstva krviniek v kostnej dreni. Na začiatku sa zdajú byť ovplyvnené iba biele krvinky. To je preto, že červené krvinky majú v cirkulujúcej krvi oveľa dlhšiu životnosť. Koncom Vašej chemoterapie, obzvlášť ak bola Vaša liečba silná, početVvašich červených krviniek môže klesnúť a zapríčiniť anémiu.

2. SKÔR AKO UŽIJETE NESPO

NEUŽÍVAJTE Nespo:

- Ak Vám bol diagnostikovaný vysoký krvný tlak, ktorý nie je kontrolovaný inými liekmi, ktoré Vám predpísal Váš lekár; alebo
- keď ste alergický na Nespo (darbepoetín alfa), r-HuEPO alebo niektorú z ďalších zložiek Nespa.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Nespa

Prosím oznámte Vášmu lekárovi, ak trpíte, alebo ste trpeli na:

- vysoký krvný tlak, ktorý je liečený inými liekmi predpísanými Vaším lekárom;
- kosáčikovitú anémiu;
- epileptické kŕče (záchvaty);
- kŕče (záchvaty)
- ochorenie pečene;
- značne nedostatočnú odpoveď na lieky používané na liečbu anémie aleb
- alergiu na latex. Kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje derivát latexu.

Zvláštne upozornenia

- Ak máte príznaky, ktoré zahŕňajú nezvyčajnú únavu a nedostatok energie, môže to znamenať, že máte čistú apláziu červených krviniek (PRCA), ktorá bola hlásená u pacientov. PRCA znamená, že telo prestane produkovať, prípadne zníži tvorbu červených krviniek, čo spôsobuje závažnú anémiu. Ak pociťujete tieto príznaky, mali by ste sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí najvhodnejší postup liečby anémie.
- Váš lekár sa snaží udržiavať hemoglobín v rozmedzí 10 a 12 g/dl.
- Ak máte chronické zlyhanie obličiek, existuje zvýšené riziko závažných problémov so srdcom alebo krvnými cievami (kardiovaskulárne príhody), ak je hladina Vášho hemoglobínu udržiavaná príliš vysoko.
- Ak ste onkologický pacient (ak trpíte na nádorové ochorenie), uvedomte si prosím, že Nespo môže pôsobiť ako rastový faktor krvných buniek a za určitých okolností môže mať negatívny vplyv na Vaše nádorové ochorenie. V závislosti od Vašej individuálnej situácie môže byť vhodnejšia krvná transfúzia. Porozprávajte sa o tom prosím so svojim lekárom.
- Zneužitie zdravými osobami môže zapríčiniť životu nebezpečné problémy so srdcom alebo cievami.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Používanie iných liekov

Cyklosporín a takrolimus môžu byť ovplyvnené počtom červených krviniek vo Vašej krvi. Je dôležité, aby ste svojho lekára informovali v prípade, že užívate jeden z týchto liekov.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi.

Užívanie Nespa s jedlom a nápojmi

Jedlo a nápoje neovplyvňujú Nespo.

Tehotenstvo a dojčenie

Nespo nebol skúšaný u tehotných žien. Je dôležité oznámiť Vášmu lekárovi, ak:

- ste tehotná;
- myslíte si, že môžete byť tehotná; alebo
- plánujete otehotnieť.

Nie je známe, či sa darbepoetín alfa vylučuje do ľudského mlieka. Ak užívate Nespo, musíte dojčenie ukončiť.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nespo by nemal ovplyvňovať Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ NESPO

Po uskutočnení krvných testov sa Váš lekár rozhodol, že potrebujete Nespo, pretože hladina Vášho hemoglobínu je 10 g/dl alebo menej. Váš lekár Vám povie, aké množstvo a ako často musíte užívať Nespo, aby sa hladina hemoglobínu udržala v rozmedzí 10 a 12 g/dl. Závisí od toho, či ste dospelý alebo dieťa.

Ak trpíte chronickým zlyhaním obličiek

Nespo sa podáva formou jednej injekcie jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne alebo jedenkrát mesačne buď pod Vašu kožu (subkutánne) alebo do žily (intravenózne).

Za účelom nápravy Vašej anémie bude Vaša začiatočná dávka Nespa na kilogram telesnej hmotnosti buď:
- 0,75 mikrogramov jedenkrát za dva týždne alebo
- 0,45 mikrogramov jedenkrát týždenne.

Váš lekár uskutoční pravidelné odbery krvi aby zistil, ako sa Vaša anémia upravuje a môže dávkovanie upraviť raz každé štyri týždne, ak je to nevyhnutné.

Keď sa Vaša anémia upraví, Váš lekár bude pokračovať v pravidelnej kontrole krvi a Vaša dávka môže byť opäť upravená za účelom udržania dlhodobej kontroly Vašej anémie. Váš lekár Vás bude informovať, ak sa Vám zmení dávka.

Pravidelne bude kontrolovaný aj Váš krvný tlak, hlavne na začiatku liečby.

V niektorých prípadoch môže Váš lekár navrhnúť doplňujúcu liečbu železom.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť spôsob, akým je injekcia podávaná (pod kožu alebo do žily). Ak sa zmení, začnete podávanie s tou istou dávkou, ako ste doteraz užívali a Váš lekár uskutoční krvné odbery, aby sa zabezpečila správna liečba Vašej anémie aj naďalej.

Ak sa Váš lekár rozhodol zmeniť Vašu terapiu z r-HuEPO (erytropoetín produkovaný génovou technológiou) na Nespo, určí tiež, či budete dostávať Nespo jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Cesta injekčného podávania sa zhoduje s tou pre r-HuEPO, ale Váš lekár stanoví, aké množstvo máte užívať a kedy a ak je to nevyhnutné, môže upraviť Vašu dávku musíte užívať.

Ak ste liečený chemoterapiou

Nespo sa podáva formou jednej injekcie jedenkrát týždenne alebo jedenkrát za tri týždne pod Vašu kožu.

Za účelom nápravy Vašej anémie bude Vaša začiatočná dávka
- 500 mikrogramov jedenkrát za tri týždne (6,75 mikrogramov Nespa na kilogram telesnej hmotnosti) alebo
- 2,25 mikrogramov (jedenkrát týždenne) Nespa na kilogram Vašej telesnej hmotnosti.

Váš lekár uskutoční pravidelné odbery krvi aby zistil, ako sa Vaša anémia upravuje a môže dávkovanie podľa potreby upraviť. Vaša liečba bude pokračovať po dobu približne štyroch týždňov od ukončenia chemoterapie. Váš lekár Vám oznámi, kedy presne ukončiť užívanie Nespa.

V niektorých prípadoch môže lekár odporučiť dodatkovú liečbu železom.

Ak ste užjete viac Nespa ako máte

Ak ste užili viac Nespa ako potrebujete, nemali by sa vyskytnúť žiadne závažné problémy. Napriek tomu by ste mali kontaktovať svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika, ak sa to stane. Ak sa necítite dobre, ihneď kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Nespo

Ak ste dávku Nespa vynechali, mali by ste kontaktovať svojho lekára a zistiť, kedy je vhodné užiť ďalšiu dávku.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Nespo môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U niektorých pacientov užívajúcich Nespo sa vyskytli nasledovné nežiaduce účinky:

Veľmi časté (pozorované u viac ako 10 zo 100 osôb)

- Vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- Zadržiavanie tekutín (edém)

Časté (pozorované u viac ako 1 zo 100 osôb)

- Krvné zrazeniny (trombóza)
- Bolesť okolo miesta vpichu
- Vyrážka a/alebo sčervenanie kože

Zriedkavé (pozorované u viac ako 1 z 10 000 osôb)

Závažné alergické reakcie, ktoré môžu zahŕňať:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

- Náhle život ohrozujúce alergické reakcie (anafylaxia)
- Opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť problémy s prehĺtaním alebo dýchaním (angioedém)
- Skrátenie dychu (dyspnoé)
- Kožná vyrážka
- Žihľavka (urtikária)

Veľmi zriedkavé (pozorované u menej ako 1 z 10 000 osôb)

- Čistá aplázia červených krviniek (PRCA) – (anémia, nezvyčajná únava a nedostatok energie)

U pacientov liečených Nespom boli hlásené konvulzie (kŕče a záchvaty).

Ak máte ktorékoľvek symptómy, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, informujte o nich svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

5. AKO UCHOVÁVAŤ NESPO

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Nepoužívajte Nespo, ak sa domnievate, že mohol byť zmrazený.

Po vybratí liekovky z chladničky a ponechaní pri izbovej teplote približne 30 minút pred podaním sa musí spotrebovať do 7 dní alebo zlikvidovať.

Nepoužívajte Nespo po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebujete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIENESPA

Čo Nespo obsahuje

Nespo sa dodáva v injekčnej liekovke, ktorá obsahuje buď 15, 25, 40 alebo 60 mikrogramov liečiva darbepoetín alfa.

Nespo obsahuje tiež dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80 a vodu na injekciu.

Ako vyzerá Nespo a obsah balenia

Nespo je číra, bezfarebná alebo jemne perlivá tekutina. Ak obsahuje zákal alebo častice, nesmie sa použiť.

Nespo je dostupný v baleniach s 1 alebo 4 injekčnými liekovkami (nie všetky veľkosti balenia musia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

I-20122 Milan
Taliansko

Výrobca:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v február 2008

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Nespo 10 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 15 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 20 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 30 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 40 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 50 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 60 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 80 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 100 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 130 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 150 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 300 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
Nespo 500 mikrogramov injekčný roztok v naplnenom pere (SureClick)
darbepoetín alfa

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Nespo a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Nespo
3. Ako užívať Nespo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nespo
6. Ďalšie informácie
7. Pokyny na injekčné podanie naplneného pera Nespo

1. ČO JE NESPO A NA ČO SA POUŽÍVA

Váš lekár Vám predpísal Nespo (antianemikum) na liečbu Vašej anémie. Stav anémie nastane, keď je vo Vašej krvi nedostatok červených krviniek a v súvislosti s tým sa vyskytnú príznaky ako únava, slabosť a nedostatok dychu.

Nespo pôsobí presne tým istým mechanizmom ako prirodzený hormón erytropoetín. Erytropoetín je produkovaný vo Vašich obličkách a podporuje tvorbu červených krviniek v kostnej dreni. Liečivom v lieku Nespo je darbepoetín alfa, produkovaný génovou technológiou v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (CHO-K1).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak trpíte chronickým zlyhaním obličiek

Nespo sa používa na liečbu symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (zlyhanie obličiek) u dospelých a detí. V prípade zlyhania obličiek tieto neprodukujú dostatočné množstvo prirodzeného hormónu, erytropoetínu, čo môže často spôsobovať anémiu.

Pretože na vytvorenie červených krviniek Vaše telo potrebuje určitý čas, prvé účinky liečby sa nedostavia za skôr ako štyri týždne. Váš bežný program dialýzy nijako neovplyvní schopnosť Nespou liečiť Vašu anémiu.

Ak ste liečený chemoterapiou

Nespo sa používa na liečbu symptomatickej anémie u dospelých pacientov s nemyeloidnými malígnymi nádorovými ochoreniami, ktorí sú liečení chemoterapiou.

Jeden z hlavných nežiaducich účinkov chemoterapie je blokáda produkcie dostatočného množstva krviniek v kostnej dreni. Na začiatku sa zdajú byť ovplyvnené iba biele krvinky. To je preto, že červené krvinky majú v cirkulujúcej krvi oveľa dlhšiu životnosť. Koncom Vašej chemoterapie, obzvlášť ak bola Vaša liečba silná, počet Vašich červených krviniek môže klesnúť a zapríčiniť anémiu.

2. SKÔR AKO UŽIJETE NESPO

NEUŽÍVAJTE Nespo:

- Ak Vám bol diagnostikovaný vysoký krvný tlak, ktorý nie je kontrolovaný inými liekmi, ktoré Vám predpísal Váš lekár; alebo
- keď ste alergický na Nespo (darbepoetín alfa), r-HuEPO alebo niektorú z ďalších zložiek Nespa.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Nespa

Prosím oznámte Vášmu lekárovi, ak trpíte, alebo ste trpeli na:

- vysoký krvný tlak, ktorý je liečený inými liekmi predpísanými Vaším lekárom;
- kosáčikovitú anémiu;
- epileptické kŕče (záchvaty);
- kŕče (záchvaty)
- ochorenie pečene;
- značne nedostatočnú odpoveď na lieky používané na liečbu anémie Alebo
- alergiu na latex (kryt ihly predplnenej striekačky obsahuje derivát latexu).

Zvláštne upozornenia

- Ak máte príznaky, ktoré zahŕňajú nezvyčajnú únavu a nedostatok energie, môže to znamenať, že máte čistú apláziu červených krviniek (PRCA), ktorá bola hlásená u pacientov. PRCA znamená, že telo prestane produkovať, prípadne zníži tvorbu červených krviniek, čo spôsobuje závažnú anémiu. Ak pociťujete tieto príznaky, mali by ste sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí najvhodnejší postup liečby anémie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

- Váš lekár sa snaží udržiavať hemoglobín v rozmedzí 10 a 12 g/dl.

- Ak máte chronické zlyhanie obličiek, existuje zvýšené riziko závažných problémov so srdcom alebo krvnými cievami (kardiovaskulárne príhody), ak je hladina Vášho hemoglobínu udržiavaná príliš vysoko.

- Ak ste onkologický pacient (ak trpíte na nádorové ochorenie), uvedomte si prosím, že Nespo môže pôsobiť ako rastový faktor krvných buniek a za určitých okolností môže mať negatívny vplyv na Vaše nádorové ochorenie. V závislosti od Vašej individuálnej situácie môže byť vhodnejšia krvná transfúzia. Porozprávajte sa o tom prosím so svojim lekárom.

- Zneužitie zdravými osobami môže zapríčiniť životu nebezpečné problémy so srdcom alebo cievami.

Používanie iných liekov

Cyklosporín a takrolimus môžu byť ovplyvnené počtom červených krviniek vo Vašej krvi. Je dôležité, aby ste svojho lekára informovali v prípade, že užívate jeden z týchto liekov.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi.

Užívanie Nespa s jedlom a nápojmi

Jedlo a nápoje neovplyvňujú Nespo.

Tehotenstvo a dojčenie

Nespo nebol skúšaný u tehotných žien. Je dôležité oznámiť Vášmu lekárovi, ak:

- ste tehotná;

- si myslíte, že môžete byť tehotná; alebo

- plánujete otehotnieť.

Nie je známe, či sa darbepoetín alfa vylučuje do ľudského mlieka. Ak užívate Nespo, musíte dojčenie ukončiť.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nespo by nemal ovplyvňovať Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ NESPO NAPLNENÉ PERO (SURECLICK)

Po uskutočnení krvných testov sa Váš lekár rozhodol, že potrebujete Nespo, pretože hladina Vášho hemoglobínu je 10 g/dl alebo menej. Váš lekár Vám povie, aké množstvo a ako často musíte užívať Nespo, aby sa hladina hemoglobínu udržala v rozmedzí 10 a 12 g/dl. Závisí od toho, či ste dospelý alebo dieťa.

Samostatné podanie Nespa

Váš lekár sa rozhodol, že najlepší spôsob na aplikáciu Nespa pre Vás, zdravotnú sestru alebo opatrovateľa je aplikácia naplneným perom. Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik Vám ukážu, ako si injekciu Nespa sami podáte naplneným perom. Nepokúšajte sa o podanie, ak ste neboli

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

poučený. **Nikdy si Nespo sami nepodávajte do žily. Naplnené pero je určené len na injekciu do oblasti pod kožou.**

Inštrukcie ako sami správne podať prípravok naplneným perom nájdete na konci tejto písomnej informácie pre používateľov.

Ak trpíte chronickým zlyhaním obličiek

Nespo naplnené pero sa podáva formou jednej injekcie jedenkrát týždenne, alebo jedenkrát každé dva týždne alebo jedenkrát mesačne.

Za účelom nápravy Vašej anémie bude Vaša začiatočná dávka Nespa na kilogram telesnej hmotnosti buď:
- 0,75 mikrogramov jedenkrát za dva týždne alebo
- 0,45 mikrogramov jedenkrát týždenne.

Váš lekár uskutoční pravidelné odbery krvi aby zistil, ako sa Vaša anémia upravuje a môže dávkovanie upraviť raz každé štyri týždne, ak je to nevyhnutné.

Keď sa Vaša anémia upraví, Váš lekár bude pokračovať v pravidelnej kontrole krvi a Vaša dávka môže byť opäť upravená za účelom udržania dlhodobej kontroly Vašej anémie. Váš lekár Vás bude informovať, ak sa Vám zmení dávka.

Pravidelne bude kontrolovaný aj Váš krvný tlak, hlavne na začiatku liečby.

V niektorých prípadoch môže Váš lekár navrhnúť doplňujúcu liečbu železom.

Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť spôsob, akým je injekcia podávaná (z podávania pod kožu na podávanie do žily). Ak sa zmení, začnete podávanie s tou istou dávkou, ako ste doteraz užívali a Váš lekár uskutoční krvné odbery, aby sa zabezpečila správna liečba Vašej anémie aj naďalej.

Ak sa Váš lekár rozhodol zmeniť Vašu terapiu z r-HuEPO (erytropoetín produkovaný génovou technológiou) na Nespo, určí tiež, či budete dostávať Nespo jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Cesta injekčného podávania sa zhoduje s tou pre r-HuEPO, ale Váš lekár stanoví, aké množstvo musíte užívať a kedy a ak je to nevyhnutné, môže upraviť Vašu dávku.

Ak ste liečený chemoterapiou

Nespo sa podáva formou jednej injekcie jedenkrát týždenne alebo jedenkrát za tri týždne pod Vašu kožu.

Za účelom nápravy Vašej anémie bude Vaša začiatočná dávka
- 500 mikrogramov jedenkrát za tri týždne (6,75 mikrogramov Nespa na kilogram telesnej hmotnosti) alebo
- 2,25 mikrogramov (jedenkrát týždenne) Nespa na kilogram Vašej telesnej hmotnosti.

Váš lekár uskutoční pravidelné odbery krvi aby zistil, ako sa Vaša anémia upravuje a môže dávkovanie podľa potreby upraviť. Vaša liečba bude pokračovať po dobu približne štyroch týždňov od ukončenia chemoterapie. Váš lekár Vám oznámi, kedy presne ukončiť užívanie Nespa.

V niektorých prípadoch môže lekár odporučiť dodatkovú liečbu železom.

Ak užijete viac Nespa ako máte

Ak ste užili viac Nespa ako potrebujete, nemali by sa vyskytnúť žiadne závažné problémy. Napriek tomu by ste mali kontaktovať svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika, ak sa to stane. Ak sa necítite dobre, ihneď kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak zabudnete užiť Nespo

Ak ste dávku Nespa vynechali, mali by ste kontaktovať svojho lekára a zistiť, kedy je vhodné užiť ďalšiu dávku.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Nespo môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U niektorých pacientov užívajúcich Nespo sa vyskytli nasledovné nežiaduce účinky:

Veľmi časté (pozorované u viac ako 10 zo 100 osôb)

- Vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- Zadržiavanie tekutín (edém)

Časté (pozorované u viac ako 1 zo 100 osôb)

- Krvné zrazeniny (trombóza)
- Bolesť okolo miesta vpichu
- Vyrážka a/alebo sčervenanie kože

Zriedkavé (pozorované u viac ako 1 z 10 000 osôb)

Závažné alergické reakcie, ktoré môžu zahŕňať:
- Náhle život ohrozujúce alergické reakcie (anafylaxia)
- Opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť problémy s prehĺtaním alebo dýchaním (angioedém)
- Skrátenie dychu (dyspnoé)
- Kožná vyrážka
- Žihľavka (urtikária)

Veľmi zriedkavé (pozorované u menej ako 1 z 10 000 osôb)

- Čistá aplázia červených krviniek (PRCA) – (anémia, nezvyčajná únava a nedostatok energie)

U pacientov liečených Nespom boli hlásené konvulzie (kŕče a záchvaty).

Ak máte ktorékoľvek symptómy, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, informujte o nich svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

5. AKO UCHOVÁVAŤ NESPO

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí. Uchovávajte naplnené pero v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Nepoužívajte Nespo, ak sa domnievate, že mohol byť zmrazený.

Po vybratí pera z chladničky a ponechaní pri izbovej teplote približne 30 minút pred podaním sa musí použiť v priebehu 7 dní alebo zlikvidovať.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nepoužívajte Nespo po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku naplneného pera po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebujete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie..

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Nespo obsahuje

Nespo (SureClick) sa dodáva v naplnenom pere, ktoré obsahuje buď 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 alebo 500 mikrogramov liečiva darbepoetín alfa.

Nespo obsahuje tiež dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80 a vodu na injekciu.

Ako vyzerá Nespo a obsah balenia

Nespo je číra, bezfarebná alebo jemne perlivá tekutina. Ak obsahuje zákal alebo častice, nesmie sa použiť.

Nespo (SureClick) je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 alebo 4 naplnené perá (nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v február 2008

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

---

7. POKYNY NA INJEKČNÉ PODANIE NAPLNENÉHO PERA NESPO (SURECLICK)

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako riadne používať Nespo naplnené pero. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si Nespo sami, ak ste neboli zvlášť poučený Vaším lekárom alebo zdravotnou sestrou. Ak si nie ste istý, ako treba injekciu podať alebo máte akékoľvek otázky, obráťte sa prosím na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ako Vy alebo druhá osoba užijete Nespo naplnené pero (SureClick)?

Lekár Vám predpísal Nespo naplnené pero na injekciu do tkaniva priamo pod kožu. Váš lekár alebo zdravotná sestra Vás poučí, koľko Nespa potrebujete a ako často by mal byť podávaný. Každé naplnené pero používajte len na jednu injekciu.

Príslušenstvo:

Na svojpomocné prevedenie injekcie potrebujete:

- nové naplnené pero Nespa; a
- alkoholové tampóny alebo niečo podobné.

Príprava na injekciu Nespo.

1. Vyberte pero z chladničky. Aby bola injekcia príjemnejšia, nechajte pero stáť asi 30 minút pri izbovej teplote. Nespo nezohrievajte nijakým iným spôsobom (napríklad v mikrovlnnej rúre alebo horúcej vode). Okrem toho naplnené pero nevystavujte priamemu slnečnému svetlu.

2. Naplneným perom netrepte.

3. **Ne**odstraňujte šedý kryt z ihly naplneného pera, pokiaľ nie ste pripravený na podanie.

4. Skontrolujte, či obsahuje správnu dávku, ktorú Vám lekár predpísal.

5. Skontrolujte dátum exspirácie na naplnenom pere (EXP). Nepoužívajte, ak uplynul posledný deň uvedeného mesiaca.

6. Cez priehľadné okienko skontrolujte vzhľad Nespa. Musí sa javiť ako číra, bezfarebná alebo jemne perlivá tekutina. Ak obsahuje zákal alebo častice, nesmie sa použiť.

7. **Poriadne si umyte ruky.**

8. Nájdite príjemné, dobre osvetlené a čisté miesto a uložte všetko, čo potrebujete tak, aby to bolo vo Vašom dosahu.

Liek s uznanou platnosťou registrácie

7a. Výber a príprava miesta vpichu

1. Vyberte miesto vpichu

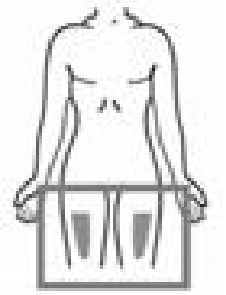
Miesto vpichu musí byť pevné, aby pero správne fungovalo.

Najvhodnejšie miesto vpichu pre naplnené pero Nespo je predná časť stehna.

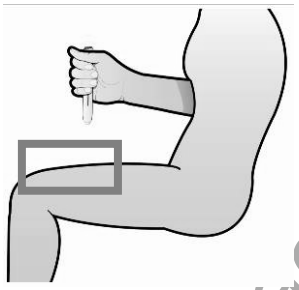
Miesto vpichu obmieňajte rotačným spôsobom:
Môžete meniť miesto každej injekcie, aby ste zabránili podráždeniu v tomto mieste.

Neaplikujte si do oblastí, kde je koža jemná, otlačená, červená alebo tvrdá. Vyhýbajte sa zjazveným miestam.

2a. Pokyny pre najvhodnejšie miesto vpichu

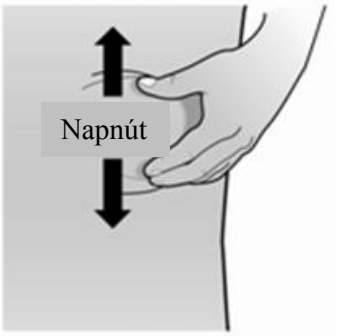


Predná časť stehna je najvhodnejším miestom vpichu.



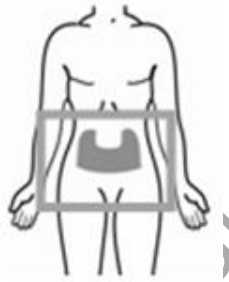
2b. Pokyny pre iné miesta vpichu

Ak použijete iné miesta vpichu, je veľmi dôležité dostatočne napnúť povrch miesta vpichu, aby bola injekcia úspešne podaná.

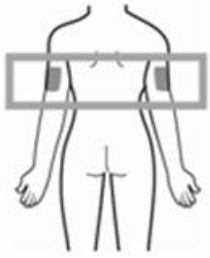


Technika natiahnutia

Uistite sa, že koža pod a okolo naplneného pera je pevná a natiahnutá a poskytuje dostatočný odpor, aby sa bezpečnostný kryt úplne zasunul a odblokoval pero.



Môžete použiť **brucho**, okrem oblasti 5 cm okolo pupka. Pre brucho sa odporúča ľahnúť si na chrbát a napnúť kožu v mieste vpichu, aby sa vytvoril pevný a napnutý povrch.



Ak Vám injekciu podáva niekto iný, môže použiť tiež **zadnú stranu ramien**. Pre ramená sa odporúča natiahnuť kožu v mieste vpichu, aby sa vytvoril pevný a napnutý povrch.

3. Pripravte miesto

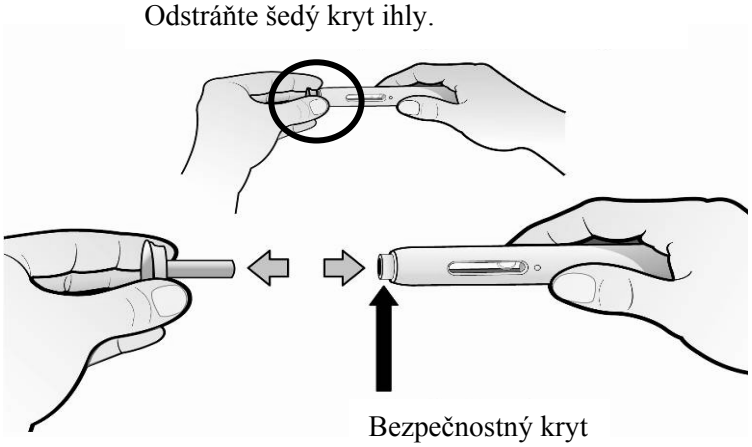
Skončenou platnosťou registrácie

Na prípravu oblasti kože, kde sa bude aplikovať Nespo, očistite miesto vpichu alkoholovým tampónom. **Nedotýkajte sa znova tejto oblasti pred podaním injekcie.**

7b. Injekčná aplikácia Nespa použitím naplneného pera

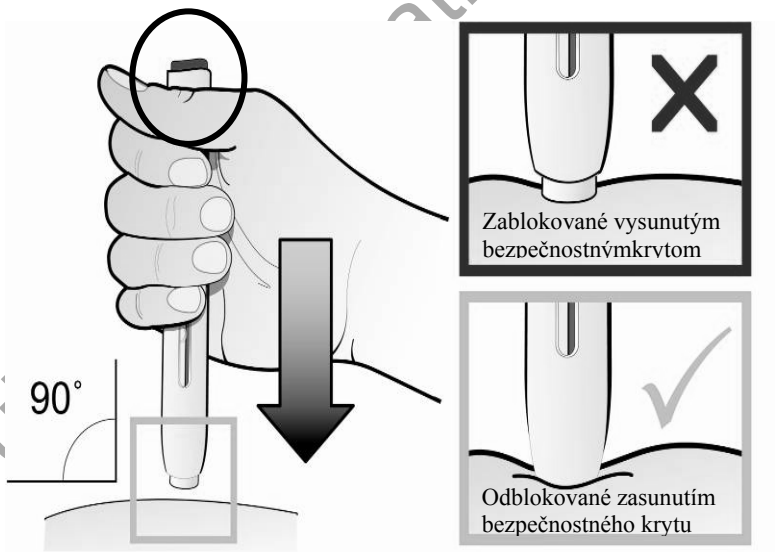
1. Odstráňte šedý kryt ihly.

Odstráňte šedý kryt ihly.



∅	**Neotáčajte** šedý kryt ihly
∅	**Nepokúšajte** sa nasadiť kryt ihly späť na naplnené pero
✔	**Vytiahnite** rovno šedý kryt

2. Nedotýkajte sa červeného tlačidla. Zatlačte naplnené pero na kožu, aby sa odblokoval bezpečnostný kryt.

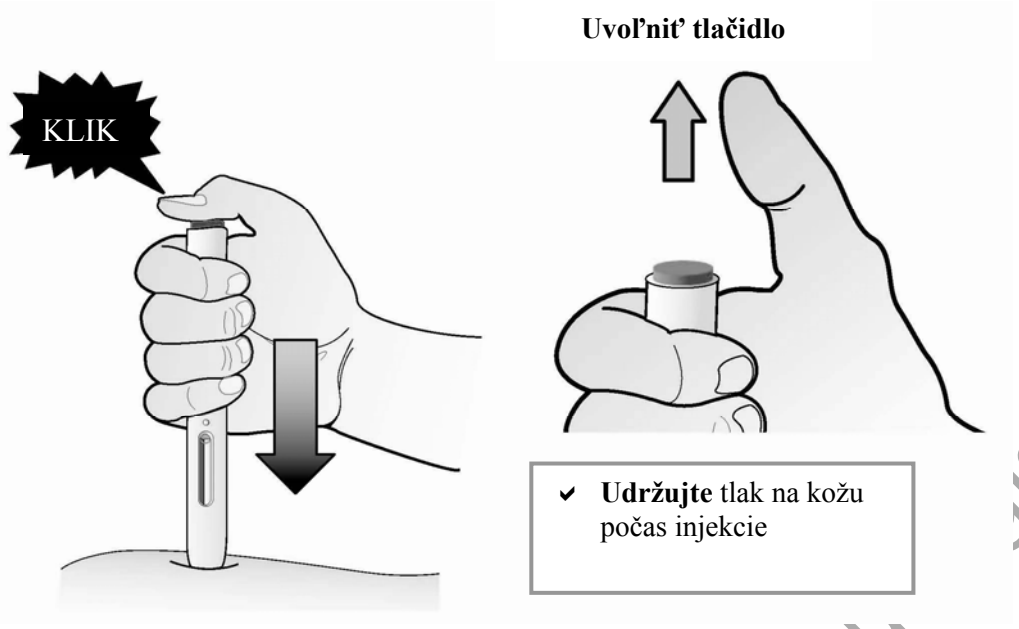


∅	**Nestláčajte** červené tlačidlo, až kým sa úplne nezasunie bezpečnostný kryt.

✔	**Udržujte** dostatočný tlak smerom nadol, aby sa žltý bezpečnostný kryt úplne zasunul a červené tlačidlo zostalo zablokované.
✔	**Držte** naplnené pero v priamom uhle (90º) na miesto vpichu.

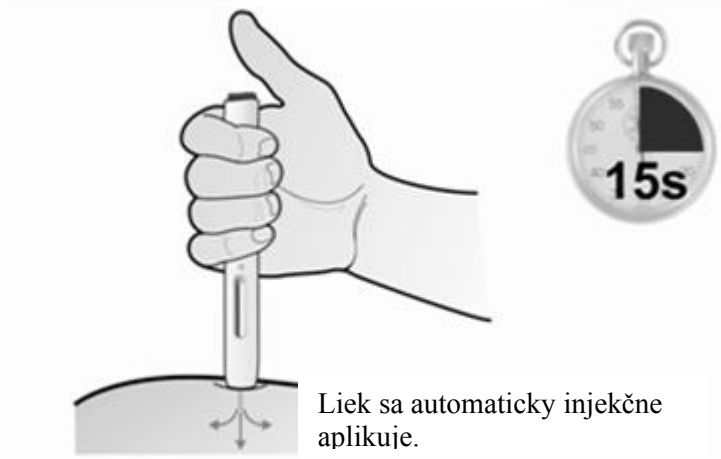
Liek s ... ...ctnosťou ...cie

3. Jednoducho stlačte a uvoľnite červené tlačidlo.



✔ **Udržujte** tlak na kožu počas injekcie

4. Pomaly odpočítavajte 15 sekúnd do skončenia injekcie.



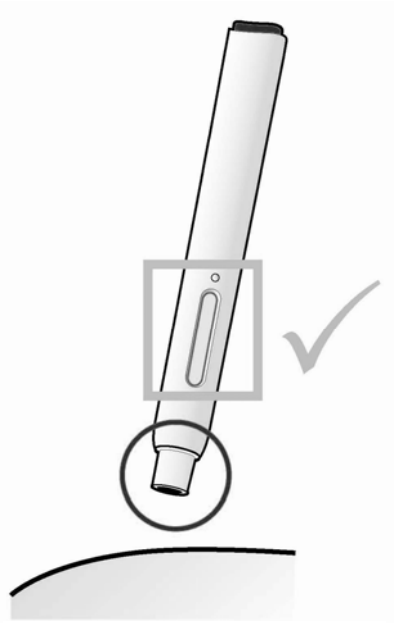
Liek sa automaticky injekčne aplikuje.

∅ **Nehýbte** naplneným perom počas injekcie.

✔ **Počkajte** na skončenie injekcie pred uvoľnením tlaku.
✔ **Môžete počuť druhé kliknutie, pretože červené tlačidlo skočí späť**.

Lieky u registrácie

5. Skontrolujte okienko, či ste dostali úplnú dávku



✔ **Skontrolujte** inšpekčné okienko, či zožltlo.

! Ak nie je inšpekčné okienko žlté, musíte vyhľadať lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Bezpečnostný kryt po použití.

V mieste vpichu môžete spozorovať krvavú škvrnu. Miesto vpichu môžete stlačiť tampónom.

Miesto injekcie nemasírujte. V prípade potreby ho môžete prekryť náplasťou.

Pamätajte

Ak sa vyskytnú akékoľvek problémy, nebojte sa požiadať o radu a pomoc svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Likvidácia použitých naplnených pier

- Naplnené pero Nespo NIKDY znovu nepoužívajte.
- Na použité pero NIKDY nenasadzujte naspäť šedý kryt ihly.
- Použité naplnené pero zlikvidujte v súlade s miestnymi požiadavkami.Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebujete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Nepovinný samostatný dodatočný leták

PREDNÁ STRANA- Nespo návod, ako začať:

SLOVENSKY	Nespo SureClick naplnené pero – Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov			
	Najvhodnejšie miesto je predná časť stehna.	**Alternatívne miesta** sú brucho alebo vonkajšia časť ramien.	Na alternatívnych miestach aplikácie **kožu natiahnite.** Natiahnite Miesto aplikácie musí byť pevné a napnuté.	Pokyny pre aplikáciu sú na druhej strane.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ZADNÁ STRANA- Nespo návod, ako začať:

SLOVENSKY	(1) Odstráňte šedý kryt ihly. ∅ Neotáčajte šedý kryt ihly.	(2) Nedotýkajte sa červeného tlačidla. Zatlačte pero na kožu, aby sa odblokoval bezpečnostný kryt. X Zablokované ✓ Odblokované	(3) Jednoducho stlačte a uvoľnite červené tlačidlo. Kliknutie Udržujte odblokované tlakom na kožu.	(4) Pomaly odpočítavajte 15 sekúnd do skončenia injekcie.	(5) Skontrolujte okienko. ✓ Aplikácia je skončená, ak je žlté.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie