DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 10 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen, je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespo absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespo vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem po koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1.357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo, in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17% pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem o MedDRA	**Pogostnost**	**Neželena reakcija na zdravilo**
srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

- Čisto aplazijo rdečih celic V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles,

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.
- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo z 10 µg v 0,4 ml (25 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/001 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/002 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/033 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 15 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 15 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih..

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije pri onkoloških bolnikih

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemmoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l, (7,5 mmol/l) natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Bolečina na mestu injiciranja je bila najpogosteje opisani neželeni učinek, ocenjen kot povezan s terapijo z Nespom (< 5 %). Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno.

Pomarketinške izkušnje

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali

Zdravilo firma več dovoljenja za promet

2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0-\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0-\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0-\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo z 15 µg Nespa v 0,375 ml (40 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/003 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/004 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/034 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 20 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem po koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo z 20 µg Nespa v 0,5 ml (40 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/005 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/006 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/035 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 30 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden.Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,3 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo z 30 µg Nespa v 0,3 ml (100 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/007 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/008 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/036 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 40 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/dl (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanjj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo s 40 µg Nespa v 0,4 ml (100 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/009 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/010 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/037 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 50 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 2 g/dl (1,3 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo z 50 µg Nespa v 0,5 ml (100 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/011 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/012 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/038 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 60 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 60 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri

Zdravilo ni več v prometu za promet

tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo s 60 µg Nespa v 0,3 ml (200 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/013 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/014 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/039 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 80 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 80 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo z 80 µg Nespa v 0,4 ml (200 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/015 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/016 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/040 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 100 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden.Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Za presojo o tem, ali uporaba epoetinskih zdravil neugodno vpliva na čas do napredovanja tumorja ali na preživetje brez napredovanja, ni dovolj informacij.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0-\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0-\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0-\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo s 100 µg Nespa v 0,5 ml (200 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/017 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/018 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/041 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 130 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 130 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo s 130 µg Nespa v 0,65 ml (200 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/069 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/070 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/071 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 150 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Natančno ciljno koncentracijo hemoglobina nad 11 g/dl (6,8 mmol/l) je treba določiti za vsakega bolnika posebej. Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin zviša za več kot 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) v štirih tednih, odmerek zmanjšajte za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja hemoglobina. Če hemoglobin preseže 14 g/dl (8,7 mmol/l), zdravljenje prekinite, dokler ne pade pod 13 g/dl (8,1 mmol/l). Potem zdravljenje znova začnite z odmerkom, približno 25% manjšim od prejšnjega.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo s 150 µg Nespa v 0,3 ml (500 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/019 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/020 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/042 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 300 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 300 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.
Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 1 g/dl (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 2 g/dl (1,3 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l)), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo s 300 µg Nespa v 0,6 ml (500 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/021 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/022 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/043 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 500 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 500 mikrogramov darbepoetina alfa v 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjeni injekcijski brizgi. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/dl (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/dl (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120g/l (7,5 mmol/l)), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko brizgo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno ali štirimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo s 500 µg Nespa v 1 ml (500 µg/ml).

Injekcijske brizge so lahko v pakiranju s pretisnimi omoti (pakiranje z 1 oz. 4) ali brez pretisnih omotov (samo pakiranje z 1).

Injekcijske brizge so iz stekla tipa 1 in imajo nerjavno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z eno injekcijsko brizgo ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjeni injekcijski brizgi morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/031 – pakiranje po 1 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/032 – pakiranje po 4 v pretisnem omotu
EU/1/01/184/044 – pakiranje po 1 brez pretisnega omota

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 15 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 15 mikrogramov darbepoetina alfa v 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v viali.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo v vialah. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.
- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0-\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0-\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0-\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80
voda za injekcije

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko vialo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno vialo/štirimi vialami iz prozornega stekla z gumijastim zamaškom/gumijastimi zamaški, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo s 15 µg Nespa v 1 ml (15 µg/ml).

Viale so iz stekla tipa I in imajo gumijaste zamaške, prekrite s fluoropolimerom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Iz ene viale ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v viali morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate vialo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/023 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/024 – pakiranje po 4

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 25 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 25 mikrogramov darbepoetina alfa v 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v viali.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo v vialah. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije pri onkoloških bolnikih
Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko vialo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno vialo/štirimi vialami iz prozornega stekla z gumijastim zamaškom/gumijastimi zamaški, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo s 25 µg Nespa v 1 ml (25 µg/ml).

Viale so iz stekla tipa I in imajo gumijaste zamaške, prekrite s fluoropolimerom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Iz ene viale ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v viali morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate vialo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/025 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/026 – pakiranje po 4

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 40 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 40 mikrogramov darbepoetina alfa v 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v viali.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo v vialah. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov, in tromboze na žilnem dostopu kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.
- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80
voda za injekcije

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko vialo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno vialo/štirimi vialami iz prozornega stekla z gumijastim zamaškom/gumijastimi zamaški, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo s 40 µg Nespa v 1 ml (40 µg/ml).

Viale so iz stekla tipa I in imajo gumijaste zamaške, prekrite s fluoropolimerom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Iz ene viale ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v viali morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate vialo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/027 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/028 – pakiranje po 4

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 60 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 60 mikrogramov darbepoetina alfa v 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v viali.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo je na voljo v vialah. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 2 g/dl (1,3 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.
- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0-\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0-\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0-\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80
voda za injekcije

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko vialo vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno vialo/štirimi vialami iz prozornega stekla z gumijastim zamaškom/gumijastimi zamaški, v katerih je raztopina za injiciranje Nespo s 60 µg Nespa v 1 ml (60 µg/ml).

Viale so iz stekla tipa I in imajo gumijaste zamaške, prekrite s fluoropolimerom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Iz ene viale ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v viali morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate vialo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, zdravilo pa injicirajte počasi, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/029 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/030 – pakiranje po 4

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 10 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 10 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije..

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 10 µg v 0,4 ml (25 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/045 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/057 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 15 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 15 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 2 g/dl (1,3 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l, razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 15 µg v 0,375 ml (40 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/046 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/058 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 20 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 20 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienia za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 20 µg v 0,5 ml (40 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/047 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/059 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 30 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 30 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 2 g/dl (1,3 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 30 µg v 0,3 ml (100 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/048 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/060 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 40 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 40 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 1 g/dl (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 1 g/dl (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 2 g/dl (1,3 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 11357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 40 µg v 0,4 ml (100 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/049 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/061 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 50 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 50 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije..

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l, razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 50 µg v 0,5 ml (100 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/050 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/062 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 60 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 60 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l, razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 60 µg v 0,3 ml (200 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/051 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/063 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 80 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 80 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 80 µg v 0,4 ml (200 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/052 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/064 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 100 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 100 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 1 g/dl (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki o pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in trombote na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 100 µg v 0,5 ml (200 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/053 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/065 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 130 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 130 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih,.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienia za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0-\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0-\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0-\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 130 µg v 0,65 ml (200 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/072 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/073 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 150 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 150 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespa še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabeNespa enkrat na teden na uporaboNespo enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušan
j
Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 150 µg v 0,3 ml (500 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/054 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/066 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 300 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 300 mikrogramov darbepoetina alfa v 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 300 µg v 0,6 ml (500 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/055 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/067 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Nespo 500 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 500 mikrogramov darbepoetina alfa v 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih onkoloških bolnikih z nemieloidnimi malignomi, ki dobivajo kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Nespom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z navedenima indikacijama.

Nespo (SureClick) je na voljo pripravljen za uporabo v napolnjenih injekcijskih peresnikih. Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje so navedena v poglavju 6.6.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku. Nespo je treba aplicirati subkutano ali intravensko. Cilj je zvišanje hemoglobina na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ima prednost subkutana uporaba, ker tako ni potrebno zbadanje perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj. Izogniti se je treba zvišanju koncentracije hemoglobina, večjemu od 20 g/l (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če se to vseeno zgodi, morate odmerek ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje z Nespom delimo na dve obdobji – obdobje korekcije in obdobje vzdrževanja. Smernice so navedene ločeno za odrasle in pediatrične bolnike. Zdravljenje pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, ni raziskano:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Odrasli bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Začetni subkutani ali intravenski odmerek je 0,45 µg/kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 1 g/dl (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25%. Odmerka ne smete povečevati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Obdobje vzdrževanja

Med obdobjem vzdrževanja je mogoče Nespo še naprej uporabljati v eni injekciji na teden ali na dva tedna. Bolniki na dializi, ki preidejo z uporabe Nespa enkrat na teden na uporabo Nespa enkrat na dva tedna, morajo sprva dobivati odmerek, enak dvojnemu odmerku, ki so ga do tedaj dobivali enkrat na teden. Ko je z uporabo Nespa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ciljni hemoglobin dosežen,Nespo je pri bolnikih, ki niso na dializi, druga možnost subkutana uporaba zdravila enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival na dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali sheme morate hemoglobin kontrolirati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Klinične študije so pokazale, da lahko odrasli bolniki, ki dobivajo r-HuEPO enkrat, dvakrat ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden ali enkrat na dva tednaNespo. Začetni tedenski odmerek Nespa (µg/teden) lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 200. Začetni odmerek Nespa na dva tedna (µg vsak drugi teden) lahko določite tako, da celotni kumulativni odmerek r-HuEPO, apliciran v dveh tednih, delite z 200. Zaradi individualne variabilnosti je treba pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno titriranje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Pediatrični bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Obdobje korekcije

Za bolnike, stare ≥ 11 let, je začetni subkutani ali intravenski odmerek 0,45 µg /kg telesne mase v eni injekciji enkrat na teden. Pri bolnikih, ki niso na dializi, je druga možnost začetni odmerek 0,75 µg/kg subkutano v eni injekciji enkrat na dva tedna. Če se hemoglobin ne zviša dovolj (manj kot 10 g/l (0,6 mmol/l) v štirih tednih), odmerek povečajte za približno 25 %. Odmerka ne smete povečati pogosteje kot enkrat na štiri tedne.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Hemoglobin morate kontrolirati na en do dva tedna, dokler vrednost ni stabilna. Potem lahko hemoglobin kontrolirate v daljših presledkih.

Za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 10 let ni smernic za korekcijo hemoglobina.

Obdobje vzdrževanja

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 11 let, lahko Nespo med obdobjem vzdrževanja še naprej uporabljate v eni injekciji enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Dializni bolniki, ki preidejo z Nespa enkrat na teden na Nespo enkrat vsak drugi teden, morajo uvodoma dobiti odmerek, ki ustreza dvojnemu dotedanjemu odmerku enkrat na teden. Ko je z odmerjanjem enkrat na dva tedna dosežen ciljni hemoglobin, lahko bolniki, ki niso na dializi, Nespo dobivajo subkutano enkrat na mesec; začetni odmerek naj bo dvakrat tolikšen, kot ga je bolnik pred tem dobival enkrat na dva tedna.

Za pediatrične bolnike od 1. do 18. leta starosti klinični podatki pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko tisti, ki dobivajo r-HuEPO dva- ali trikrat na teden, preidejo na Nespo enkrat na teden, tisti, ki dobivajo r-HuEPO enkrat na teden, pa na Nespo enkrat vsak drugi teden. Začetni pediatrični odmerek Nespa (µg/teden) enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden lahko določite tako, da celotni tedenski odmerek r-HuEPO (i.e./teden) delite z 240. Zaradi individualne variabilnosti je pričakovati, da bo pri posameznem bolniku potrebno prilagajanje do optimalnega terapevtskega odmerka. Pri zamenjavi r-HuEPO z Nespom je treba uporabiti isto pot aplikacije, hemoglobin pa kontrolirati na en ali dva tedna.

Odmerjanje morate prilagajati, kot je potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije hemoglobina.

Če je za ohranitev hemoglobina na želeni ravni potrebna prilagoditev odmerka, je odmerek priporočljivo prilagoditi za približno 25 %.

Če se hemoglobin v štirih tednih zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l), zmanjšajte odmerek za približno 25 %, odvisno od hitrosti zvišanja. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če se hemoglobin še naprej zvišuje, morate odmerek zmanjšati za približno 25 %. Če se hemoglobin po zmanjšanju odmerka še naprej zvišuje, uporabo začasno prekinite, dokler se hemoglobin ne začne zniževati; potem terapijo znova uvedite z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Bolnike morate natančno kontrolirati in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, ki je potreben za ustrezno obvladanje simptomov anemije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po vsaki prilagoditvi odmerka ali odmerne sheme je treba koncentracijo hemoglobina spremljati na en do dva tedna. Med vzdrževalnim zdravljenjem odmerka ne smete spreminjati pogosteje kot na dva tedna.

Če spremenite pot uporabe, morate uporabiti isti odmerek, hemoglobin pa kontrolirati na en do dva tedna, da boste odmerek lahko prilagajali za ohranitev želene ravni hemoglobina.

Zdravljenje simptomatske anemije zaradi kemoterapije pri onkoloških bolnikih

Bolniki z anemijo (npr. koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) morajo Nespo dobiti subkutano s ciljem, da se hemoglobin zviša na ne več kot 120 g/l (7,5 mmol/l). Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni; zdravnik mora oceniti klinični potek in stanje pri posameznem bolniku.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko tu in tam pri posameznem bolniku pojavijo vrednosti hemoglobina, ki so višje ali nižje od želene koncentracije. Variabilnosti hemoglobina se je treba prilagoditi z uravnavanjem odmerka, pri čemer je treba upoštevati ciljno območje koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogniti se je treba temu, da bi bila koncentracija hemoglobina stalno večja od 120 g/l (7,5 mmol/l). Smernice za prilagoditev odmerka, če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), so navedene spodaj.

Priporočeni začetni odmerek je 500 µg (6,75 µg/kg) enkrat na tri tedne, uporabiti pa je mogoče tudi odmerjanje 2,25 µg/kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnikov klinični odziv (utrujenost, odziv hemoglobina) po devetih tednih ni zadosten, nadaljnje zdravljenje morda ne bo učinkovito.

Zdravljenje z Nespom je treba končati približno 4 tedne po koncu kemoterapije.

Ko je terapevtski cilj pri posameznem bolniku dosežen, je treba odmerek zmanjšati za 25 do 50 % in tako zagotoviti uporabo najmanjšega odobrenega odmerka Nespa, potrebnega za vzdrževanje takšne koncentracije hemoglobina, ki obvladuje simptome anemije. V poštev pride ustrezno titriranje odmerka med 500 µg, 300 µg in 150 µg.

Bolnike morate natančno kontrolirati. Če hemoglobin preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), morate odmerek zmanjšati za približno 25 do 50 %. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), morate uporabo Nespa začasno prekiniti. Potem, ko se hemoglobin zniža na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj, je treba terapijo znova uvesti z odmerkom, približno 25 % manjšim od prejšnjega.

Če se koncentracija hemoglobina v 4 tednih zviša za več kot 2 g/dl (1,3 mmol/l), je odmerek treba zmanjšati za 25 do 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za darbepoetin alfa, r-HuEPO ali katerokoli pomožno snov.

Slabo urejena hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Vsem bolnikom morate kontrolirati krvni tlak, zlasti med začetkom zdravljenja z Nespom. Če je krvni tlak po uvedbi ustreznih ukrepov težko obvladovati, lahko hemoglobin znižate z zmanjšanjem ali zadržanjem odmerka Nespa (glejte poglavje 4.2).

Za zagotovitev učinkovite eritropoeze je treba vsem bolnikom pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem kontrolirati stanje železa; potrebna utegne biti terapija z dodatki železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če se bolnik na terapijo z Nespom ne odzove, je treba raziskati vzročne dejavnike za to. Pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12 zmanjša učinkovitost zdravil za stimulacijo eritropoeze in jih je zato treba korigirati. Eritropoetski odziv lahko poslabšajo tudi sočasne okužbe, vnetja ali poškodbe, prikrito izgubljanje krvi, hemoliza, huda toksičnost aluminija, osnovne hematološke bolezni ali fibroza kostnega mozga. Določanje števila retikulocitov mora biti del ocenjevanja. Če ste izključili tipične vzroke neodzivnosti, bolnik pa ima retikulocitopenijo, pride v poštev pregled kostnega mozga. Če se izvid kostnega mozga sklada s čisto aplazijo rdečih celic, je potrebno testiranje za antieritropoetinska protitelesa.

V povezavi z rekombinantnimi eritropoetičnimi beljakovinami (vključno z darbepoetinom alfa) je opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles. O tem so poročali predvsem pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Ugotovljeno je, da ta protitelesa navzkrižno reagirajo z vsemi eritropoetičnimi beljakovinami; bolnikov, pri katerih obstaja sum ali pri katerih je potrjeno, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti eritropoetinu, ne smete prevesti na darbepoetin alfa (glejte poglavje 4.8).

Aktivna bolezen jeter je bila v vseh študijah Nespa merilo za nevključitev, zato o bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni podatkov. Vendar jetra veljajo za glavno pot eliminacije Nespa in r-HuEPO, zato morate Nespo pri bolnikih z boleznimi jeter uporabljati previdno.

Prav tako morate Nespo uporabljati previdno pri bolnikih z anemijo srpastih celic ali epilepsijo.

Zloraba Nespa pri zdravih osebah lahko povzroči čezmerno zvečanje hematokrita. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti na srčno-žilnem sistemu.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic vzdrževana koncentracija hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljne koncentracije, priporočene v poglavju 4.2. V kliničnih študijah so ugotovili večje tveganje smrti, resnih srčnožilnih dogodkov in tromboze na žilnem dostopu, kadar so eritropoezo stimulirajoče agense (ESA) uporabljali tako, da je bil ciljni hemoglobin nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi uporabe epoetinov, če koncentracija hemoglobina preseže raven, potrebno za obvladanje simptomov anemije in preprečitev transfuzij krvi.

Pri bolnikih z epilepsijo morate Nespo uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki so dobivali Nespo, so poročali o konvulzijah.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Dodatna terapija z železom je priporočljiva pri vseh bolnikih, ki imajo feritin v serumu pod 100 µg/l ali nasičenost transferina pod 20 %.

Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in kliničnimi znaki ishemične bolezni srca ali kongestivnega srčnega popuščanja je treba ciljno vrednost hemoglobina določiti posamezno. Pri takšnih bolnikih naj bi bila ciljna zgornja meja 120 g/l (7,5 mmol/l), razen če hudi simptomi (npr. angina pektoris) ne narekujejo drugače.

Med zdravljenjem z Nespom je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pri nekaj bolnikih, ki so dobivali Nespo, so zabeležili zvišanje kalija, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili. Če se izkaže, da je kalij zvišan ali se zvišuje, pride v poštev prenehanje uporabe Nespa, dokler se koncentracija kalija ne uredi.

Zdravilo nima več dovolienja za promet

Onkološki bolniki

Vpliv na rast tumorja

Epoetini so rastni dejavniki, ki stimulirajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Eritropoetinski receptorji so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic. Tako kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi pri epoetinih obstaja skrb, da bi lahko spodbudili rast tumorjev. V več kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli anemijo zaradi raka, epoetini niso izboljšali celotnega preživetja in tudi niso zmanjšali tveganja za napredovanje tumorja.

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba Nespa in drugih eritropoezo stimulirajočih agensov (ESA):

- skrajšala čas do napredovanja tumorja pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, zdravljenih z obsevanjem, če je bila ciljna vrednost hemoglobina več kot 140 g/l (8,7 mmol/l). Uporaba ESA v tej populaciji bolnikov ni indicirana.

- skrajšala celotno preživetje in povečala število smrti, ki jih je bilo mogoče pripisati napredovanju bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, zdravljenih s kemoterapijo, če je bila ciljna vrednost hemoglobina od 120 do 140 g/l (od 7,5 do 8,7 mmol/l).

- povečala tveganje smrti pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso dobivali ne kemoterapije ne obsevanja, če je bila ciljna vrednost hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). ESA v tej populaciji bolnikov niso indicirani.

Glede na zgoraj navedeno, je treba v nekaterih kliničnih primerih anemijo pri bolnikih z rakom prednostno zdraviti s transfuzijo krvi. Odločitev za uporabo rekombinantnih eritropoetinov mora temeljiti na oceni koristi in tveganja in mora biti sprejeta v sodelovanju z bolnikom, upoštevaje posameznikove specifične klinične okoliščine. Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri takšni oceni, so vrsta in stadij tumorja, stopnja anemije, pričakovana življenjska doba, okolje, v katerem poteka bolnikovo zdravljenje in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Če hemoglobin pri bolnikih s čvrstimi tumorji ali limfoproliferativnimi malignomi preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), natančno upoštevajte prilagoditev odmerka, opisano v poglavju 4.2, da boste zmanjšali morebitno tveganje za trombembolične incidente. V rednih presledkih je treba kontrolirati tudi število trombocitov in koncentracijo hemoglobina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dosedanji klinični rezultati ne kažejo, da bi Nespo medsebojno deloval z drugimi snovmi. Obstaja pa možnost za interakcije z zdravili, ki so v veliki meri vezana na rdeče krvne celice, npr. s ciklosporinom ali takrolimusom. Če darbepoetin alfa dajete sočasno s temi zdravili, je treba njihovo koncentracijo v krvi kontrolirati in odmerke prilagajati, ko se koncentracija hemoglobina zvišuje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za Nespo ni na voljo kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Kliničnih izkušenj z Nespom pri doječih ženskah ni, zato ga pri takšnih ženskah ne smete uporabljati. Če je Nespom absolutno indiciran, mora ženska nehati dojiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni ugotovljeno, da bi Nespa vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V povezavi z darbepoetinom alfa so bile opisane resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, dispnejo, izpuščajem na koži in urtikarijo.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Podatki iz kontroliranih študij zajemajo 1357 bolnikov: 766 jih je dobivalo Nespo in 591 r-HuEPO. V skupini, ki je dobivala Nespo, je bilo 83 % bolnikov na dializi, 17 % pa ne.

V študijah, v katerih so Nespo uporabljali subkutano, so kot z zdravljenjem povezani učinek opisovali bolečino na mestu injiciranja. To je bilo zabeleženo pogosteje kot pri r-HuEPO. Nelagodje na mestu injiciranja je bilo praviloma blago in prehodno ter se je pojavilo predvsem po prvi injekciji.

Pogostnosti neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Srčne bolezni	zelo pogosti (≥ 1/10)	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	trombembolični dogodki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Onkološki bolniki

Neželene učinke so ugotavljali na podlagi kumulativnih podatkov sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij Nespoa pri skupaj 2112 bolnikih (Nespo 1200, placebo 912). Te klinične študije so vključile bolnike s čvrstimi tumorji (npr. rakom pljuč, dojke, kolona, jajčnika) in limfatičnimi malignomi (npr. limfomom, multiplim mielomom).

Pogostnost neželenih učinkov, ki veljajo za povezane z Nespom in so jih zabeležili v kontroliranih kliničnih študijah, so:

Organski sistem po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni kože in podkožja	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	izpuščaj/eritem
Žilne bolezni	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti (≥ 1/10)	edemi
	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	bolečina na mestu injiciranja

Pomarketinške izkušnje

Med pomarketinško uporabo Nespa so ugotovili naslednje neželene učinke:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čisto aplazijo rdečih celic. V posameznih primerih je bila v povezavi s terapijo z Nespom opisana čista aplazija rdečih celic zaradi nevtralizirajočih protieritropoetinskih protiteles, pretežno pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so zdravilo dobivali subkutano. Če je diagnosticirana čista aplazija rdečih celic, morate terapijo z Nespoom prekiniti, bolnika pa ne smete prevesti na drugo rekombinantno eritropoetično beljakovino (glejte poglavje 4.4).

- Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo.

- Konvulzije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtska meja Nespa je zelo široka. Celo ob zelo visoki koncentraciji v serumu niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

V primeru policitemije je treba uporabo Nespa prehodno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Narediti je mogoče flebotomijo, če je klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti. Oznaka ATC: B03XA02.

Humani eritropoetin je endogen glikoproteinski hormon, ki primarno uravnava eritropoezo, in sicer preko specifične interakcije z eritropoetinskim receptorjem na eritroidnih matičnih celicah v kostnem mozgu. Eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, ki ga tudi uravnavajo v odziv na spremembe v oksigenaciji tkiva. Nastajanje endogenega eritropoetina je okvarjeno pri kronični odpovedi ledvic; primarni vzrok anemije pri takšnih bolnikih je pomanjkanje eritropoetina. Pri onkoloških bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, je v etiologijo anemije vpletenih več dejavnikov. Pri teh bolnikih k anemiji bistveno pripomoreta tako pomanjkanje eritropoetina kot slabši odziv eritroidnih matičnih celic na endogeni eritropoetin.

Darbepoetin alfa spodbuja eritropoezo prek istih mehanizmov kot endogeni hormon. Darbepoetin alfa ima pet N-vezanih ogljikohidratnih verig, endogeni hormon in rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) pa imajo tri. Dodatne sladkorne skupine se molekulsko ne ločijo od tistih na endogenem hormonu. Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov je terminalni razpolovni čas darbepoetina alfa daljši kot terminalni razpolovni čas r-HuEPO, zato je njegova aktivnost *in vivo* večja. Kljub tem molekulskim spremembam darbepoetin alfa ohranja zelo ozko specifičnost za eritropoetinski receptor.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 314 bolnikih z rakom na pljučih, ki so dobivali kemoterapijo s platino, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji ($p < 0,001$).

Klinične študije so pokazale, da je darbepoetin alfa podobno učinkovit, če je uporabljen v posamični injekciji bodisi enkrat na tri tedne, enkrat na dva tedna ali vsak teden, brez potrebe po povečanju celotnega odmerka.

Varnost in učinkovitost zdravljenja z Nespom enkrat na tri tedne za zmanjšanje potrebe po transfuzijah eritrocitov so pri bolnikih na kemoterapiji raziskali v randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji. Študija je bila narejena pri 705 anemičnih bolnikih z nemieloičnimi malignomi, ki so dobivali več ciklusov kemoterapije. Bolnike so randomizirali na prejemanje Nespa 500 µg enkrat na tri tedne ali 2,25 µg/kg enkrat na teden. V obeh skupinah so odmerek zmanjšali za 40 % predhodnega odmerka (npr. prvo zmanjšanje na 300 µg v skupini enkrat na tri tedne in na 1,35 µg/kg v skupini enkrat na

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

teden), če se je hemoglobin v 14-dnevnem obdobju zvišal za več kot 10 g/l. V skupini enkrat na tri tedne je zmanjšanje odmerka potrebovalo 72 % bolnikov, v skupini enkrat na teden pa 75 % bolnikov. Študija potrjuje, da je uporaba 500 µg enkrat na tri tedne primerljiva uporabi enkrat na teden, kar zadeva incidenco preiskovancev, ki so od 5. tedna do konca terapevtske faze dobili vsaj eno transfuzijo eritrocitov.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 344 anemičnih bolnikih z limfoproliferativnimi malignomi, ki so dobivali kemoterapijo, so ugotovili značilno zmanjšanje potreb po transfuziji in boljši odziv hemoglobina ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi izboljšanje utrujenosti, merjene z lestvico FACT-utrujenost (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue)*.

Eritropoetini so rastni dejavniki, ki spodbujajo predvsem nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje bolnikov in napredovanje tumorja so raziskali v petih velikih kontroliranih študijah, ki so skupaj zajele 2833 bolnikov. Štiri so bile dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, ena pa je bila odprta. Dve sta zajeli bolnike, zdravljene s kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v teh dveh študijah je bila > 130 g/l, v preostalih treh pa od 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celotnem preživetju bolnikov, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, in bolnikov v kontrolni skupini. V štirih študijah, kontroliranih s placebom, je bilo razmerje ogroženost za celotno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist bolnikov v kontrolnih skupinah. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno in statistično značilno večjo umrljivost med bolniki z anemijo zaradi različnih pogostih vrst raka, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi z bolniki v kontrolnih skupinah. Rezultata celotnega preživetja v teh preskušanjih ni mogoče zadovoljivo pojasniti z različno incidenco tromboze in sorodnih zapletov med bolniki, ki so dobivali rekombinantni humani eritropoetin, in bolniki v kontrolni skupini.

Sistematično so pregledali tudi podatke o več kot 9000 bolnikih z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Ocena ogroženosti na podlagi metaanalize podatkov o celotnem preživetju je bila 1,08 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov).

Pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili večje relativno tveganje za trombembolične dogodke (RT 1,67, 95 % IZ: 1,35, 2,06; 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Obstajajo konsistentni dokazi, da lahko bolnikom z rakom zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom škoduje. Ni pa jasno, v kolikšni meri bi te ugotovitve lahko veljale za uporabo rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih z rakom, ki dobivajo kemoterapijo, če je ciljna koncentracija hemoglobina manjša od 130 g/l; analizirani podatki so namreč obsegali le malo bolnikov s takšnimi značilnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi večje vsebnosti ogljikovih hidratov ostane koncentracija darbepoetina alfa v obtoku višja od najmanjše stimulacijske koncentracije za eritropoezo dalj časa kot po enakovrednem molarnem odmerku r-HuEPO; tako je mogoče z manj pogosto uporabo darbepoetina alfa doseči enak biološki odziv.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic

Farmakokinetiko darbepoetina alfa so raziskali pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic po intravenski in subkutani uporabi. Terminalni razpolovni čas intravensko apliciranega darbepoetina alfa je 21 ur (standardni odklon 7,5). Očistek darbepoetina alfa je 1,9 ml/h/kg (standardni odklon 0,56), volumen porazdelitve (V_{ss}) pa je približno enak volumnu plazme (50 ml/kg). Biološka uporabnost po subkutani uporabi je 37 %. Po uporabi darbepoetina alfa enkrat na mesec v subkutanih odmerkih od 0,6 do 2,1 µg/kg je bil terminalni razpolovni čas 73 ur (standardni odklon 24). V kliničnih študijah so pri obeh načinih uporabe opažali minimalno kopičenje. Predklinične študije so pokazale, da je ledvični očistek minimalen (do 2% celotnega očistka) in ne vpliva na razpolovni čas v serumu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za določitev odmerka, potrebnega za vzdrževanje hemoglobina, so analizirali 809 bolnikov, ki so Nespo dobivali v evropskih kliničnih študijah; med povprečnim tedenskim odmerkom, uporabljenim intravensko ali subkutano, niso ugotovili razlik.

S proučevanjem farmakokinetike darbepoetina alfa pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 16 let) s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ali niso bili na dializi, so določili farmakokinetične profile za obdobja vzorčenja do 1 tedna (168 ur) po enem samem subkutanem ali intravenskem odmerku. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki odraslih bolnikov s kronično boleznijo ledvic, pri katerih je vzorčenje trajalo enako dolgo, je pokazala, da je farmakokinetika darbepoetina alfa pri pediatričnih in odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Po intravenski uporabi so med pediatričnimi in odraslimi bolniki ugotovili približno 25 % razliko v površini pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti ($AUC_{(0–\infty)}$); vendar je bila ta razlika manjša od 2-kratnega razpona $AUC_{(0–\infty)}$, ugotovljenega pri pediatričnih bolnikih. $AUC_{(0–\infty)}$ po subkutani uporabi je bila pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podobna. Tudi razpolovni čas je bil pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic podoben, tako po intravenski kot po subkutani uporabi.

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

Pri odraslih onkoloških bolnikih je darbepoetin alfa po subkutani uporabi 2,25 µg/kg dosegel povprečno največjo koncentracijo 10,6 ng/ml (standardni odklon 5,9) v povprečno 91 urah (standardni odklon 19,7). Ti parametri se skladajo s farmakokinetiko, linearno povezano z odmerkom, v širokem odmernem območju (od 0,5 do 8 µg/kg na teden in od 3 do 9 µg/kg na dva tedna). Med večkratnim odmerjanjem v teku 12 tednov (odmerjanje vsak teden ali na dva tedna) se farmakokinetični parametri niso spremenili. Ko se je bližalo stanje dinamičnega ravnovesja, je prišlo do pričakovanega zmernega (< 2-kratnega) povečanja koncentracije v serumu, ni pa bilo med ponavljajočo uporabo nobenega nepričakovanega kopičenja. Farmakokinetična študija, opravljena pri bolnikih z anemijo zaradi kemoterapije, ki so v kombinaciji s kemoterapijo dobivali 6,75 µg/kg darbepoetina alfa subkutano na 3 tedne, je omogočila popolno opredelitev terminalnega razpolovnega časa. V tej študiji je bil povprečni terminalni razpolovni čas 74 ur (standardni odklon 27 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah pri podganah in psih je Nespo povzročil izrazito zvišanje hemoglobina, hematokrita, števila rdečih krvnih celic in retikulocitov, kar ustreza pričakovanim farmakološkim učinkom. Vse neželene učinke ob zelo velikih odmerkih so ocenili za posledice pretiranega farmakološkega delovanja (manjša perfuzija tkiva zaradi večje viskoznosti krvi). Med temi učinki so bili mielofibroza, hipertrofija vranice ter razširitev kompleksa QRS na EKG pri psih, vendar brez motenj srčnega ritma in brez vpliva na interval QT.

Nespo ni pokazal genotoksičnega potenciala in tudi ni vplival na proliferacijo nehematoloških celic niti *in vitro* ali *in vivo*. V študijah kronične toksičnosti niso v nobeni vrsti tkiva opazili tumorigenosti ali nepričakovanega mitogenega odziva. Kancerogenega potenciala darbepoetina alfa niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih.

V študijah na podganah in kuncih niso opazili klinično pomembnih znakov škodljivih učinkov, kar zadeva brejost, razvoj zarodka in ploda, skotitev ali postnatalni razvoj. Prehajanje skozi placento je bilo minimalno. Sprememb plodnosti niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80

Zdravilo ni več dovoljeno za promet

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti Nespa ne smete mešati ali aplicirati v infuziji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2ºC in 8ºC).
Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za ambulantno rabo je Nespo mogoče vzeti iz prostora za shranjevanje enkrat za največ eno sedemdnevno obdobje pri sobni temperaturi (do 25ºC). Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (do 25ºC), ga morate uporabiti v 7 dneh, sicer ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje napolnjen injekcijski peresnik z raztopino za injiciranje Nespo z 500 µg v 1 ml (500 µg/ml).

Injekcijska brizga v peresniku je iz stekla tipa 1 in ima nerjavno jekleno iglo številka 27. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Škatla vsebuje navodilo za uporabo, ki obsega popolna navodila za uporabo in ravnanje.

Napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick) aplicira celoten odmerek posamezne jakosti.

Nespo je sterilen in ne vsebuje konzervansov. Z enim injekcijskim peresnikom ne aplicirajte več kot enega odmerka. Ostanek zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku morate zavreči.

Pred aplikacijo morate raztopino Nespa pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev. Injicirate lahko le raztopino, ki je brezbarvna in bistra ali rahlo opalescentna. Ne pretresajte. Pred injiciranjem morate napolnjen injekcijski peresnik pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Mesto injiciranja krožno menjajte, da se boste izognili neprijetnemu občutku na mestu injiciranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/056 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/068 – pakiranje po 4

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. junij 2001
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE(UČINKOVIN) IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalcev biološke zdravilne učinkovine

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti sistem farmakovigilance (opisan v verziji 3.0, predstavljen v modulu 1.8.1 vloge za pridobitev dovoljenja za promet), ki mora biti vzpostavljen in mora delovati pred časom, ko je zdravilo v prometu, in med časom, ko je v prometu.

Načrt za obvladovanje tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se zavezuje, da bo opravil študije in dodatne farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v različici 1 načrta za obvladovanje tveganja (RMP - "risk management plan"), z dne 20. aprila 2006, predstavljenem v Modulu 1.8.2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP, s katerimi soglaša CHMP.

Po smernicah Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) za sisteme za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini je treba posodobljen RMP predložiti hkrati z naslednjim periodičnim poročilom o varnosti (PSUR).
Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti tudi:
- kadar se pridobijo nove informacije, ki bi lahko vplivale na trenutne varnostne specifikacije, farmakovigilančni načrt ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja;
- v 60 dneh, potem ko je dosežen pomemben mejnik (pri farmakovigilanci ali zmanjšanju tveganja);

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila (EMEA).

PSURi

Za pediatrijo specifični PSUR z navedbami predložitev regulatornim organom bo prvi 2 leti po odobritvi razširjene pediatrične indikacije za zdravilo NESPO pri kronični bolezni ledvic pripravljen vsakih 6 mesecev.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 10 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,4-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mikrogramov darbepoetina alfa (40 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/001 pakiranje po 1
EU/1/01/184/002 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 10 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,4 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Amgen Europe B.V.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 10 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,4-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mikrogramov darbepoetina alfa (40 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/033

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 10 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 15 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,375-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 15 mikrogramov darbepoetina alfa (40 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/003 pakiranje po 1
EU/1/01/184/004 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 15 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,375 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,375

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 15 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,375-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 15 mikrogramov darbepoetina alfa (40 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/034

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 15 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,375 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 20 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,5-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mikrogramov darbepoetina alfa (40 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/005 pakiranje po 1
EU/1/01/184/006 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 20 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,5 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 20 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,5-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mikrogramov darbepoetina alfa (40 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/035

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 20 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 30 mikrogramov
raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,3-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mikrogramov darbepoetina alfa (100 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/007 pakiranje po 1
EU/1/01/184/008 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 30 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,3 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,3 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 30 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,3-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mikrogramov darbepoetina alfa (100 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/036

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 30 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,3 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 40 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,4-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mikrogramov darbepoetina alfa (100 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/009 pakiranje po 1
EU/1/01/184/010 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 40 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,4 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 40 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,4-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mikrogramov darbepoetina alfa (100 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/037

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 40 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 50 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,5-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mikrogramov darbepoetina alfa (100 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/011 pakiranje po 1
EU/1/01/184/012 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 50 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,5 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 50 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,5-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mikrogramov darbepoetina alfa (100 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/038

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 50 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 60 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,3-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 60 mikrogramov darbepoetina alfa (200 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/013 pakiranje po 1
EU/1/01/184/014 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 60 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,3 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,3 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 60 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,3-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 60 mikrogramov darbepoetina alfa (200 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/039

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 60 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,3 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 80 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,4-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 80 mikrogramov darbepoetina alfa (200 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/015 pakiranje po 1
EU/1/01/184/016 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 80 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,4 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 80 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,4-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 80 mikrogramov darbepoetina alfa (200 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/040

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 80 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 100 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,5-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mikrogramov darbepoetina alfa (200 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/017 pakiranje po 1
EU/1/01/184/018 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 100 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,5 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 100 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,5-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mikrogramov darbepoetina alfa (200 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/041

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 100 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 130 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,65-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 130 mikrogramov darbepoetina alfa (200 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/069 pakiranje po 1
EU/1/01/184/070 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 130 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,65 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,65 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 130 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,65-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 130 mikrogramov darbepoetina alfa (200 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/071

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 130 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,65 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 150 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,3-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mikrogramov darbepoetina alfa (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/019 pakiranje po 1
EU/1/01/184/020 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 150 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,3 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,3 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 150 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,3-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mikrogramov darbepoetina alfa (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/042

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 150 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,3 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 300 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,6-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 300 mikrogramov darbepoetina alfa (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/021 pakiranje po 1
EU/1/01/184/022 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 300 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
0,6 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,6 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 300 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 0,6-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 300 mikrogramov darbepoetina alfa (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/043

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 300 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,6 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Nespo 500 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 1-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 500 mikrogramov darbepoetina alfa (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
4 napolnjene injekcijske brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/031 pakiranje po 1
EU/1/01/184/032 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA

Nespo 500 µg injekcija
Darbepoetin alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dompé

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

i.v./s.c.
1 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 500 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 1-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 500 mikrogramov darbepoetina alfa (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/044

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 500 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA VIAL

1. IME ZDRAVILA

Nespo 15 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 1-ml viala vsebuje 15 mikrogramov darbepoetina alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala za enkratno uporabo
4 viale za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/023 pakiranje po 1
EU/1/01/184/024 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA VIAL

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 15 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA VIAL

1. IME ZDRAVILA

Nespo 25 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 1-ml viala vsebuje 25 mikrogramov darbepoetina alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala za enkratno uporabo
4 viale za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/025 pakiranje po 1
EU/1/01/184/026 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA VIAL

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 25 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA VIAL

1. IME ZDRAVILA

Nespo 40 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 1-ml viala vsebuje 40 mikrogramov darbepoetina alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala za enkratno uporabo
4 viale za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/027 pakiranje po 1
EU/1/01/184/028 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA VIAL

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 40 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA VIAL

1. IME ZDRAVILA

Nespo 60 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 1-ml viala vsebuje 60 mikrogramov darbepoetina alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala za enkratno uporabo
4 viale za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/029 pakiranje po 1
EU/1/01/184/030 pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA VIAL

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 60 µg injekcija
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 10 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,4-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 10 mikrogramov darbepoetina alfa (40 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/045 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/057 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 10 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 15 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,375-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 15 mikrogramov darbepoetina alfa (40 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/046 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/058 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 15 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,375 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 20 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,5-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 20 mikrogramov darbepoetina alfa (40 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/047 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/059 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 20 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 30 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,3-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 30 mikrogramov darbepoetina alfa (100 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/048 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/060 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 30 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,3 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 40 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,4-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mikrogramov darbepoetina alfa (100 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/049 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/061 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 40 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 50 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,5-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mikrogramov darbepoetina alfa (100 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/050 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/062 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 50 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 60 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,3-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 60 mikrogramov darbepoetina alfa (200 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/051 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/063 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 60 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,3 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 80 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,4-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mikrogramov darbepoetina alfa (200 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/052 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/064 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 80 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 100 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,5-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mikrogramov darbepoetina alfa (200 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/053 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/065 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 100 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 130 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,65-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 130 mikrogramov darbepoetina alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/072 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/073 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 130 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,65 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 150 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,3-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mikrogramov darbepoetina alfa (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/054 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/066 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE BREZ PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 150 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,3 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 300 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 0,6-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 mikrogramov darbepoetina alfa (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/055 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/067 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 300 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,6 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA

Nespo 500 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Darbepoetin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En 1-ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 500 mikrogramov darbepoetina alfa (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

SureClick x1
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
Ta škatla z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom je del pakiranja po 4.
SureClick x 4
4 napolnjeni injekcijski peresniki za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/184/056 – pakiranje po 1
EU/1/01/184/068 – pakiranje po 4

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nespo 500 µg injekcija
Darbepoetin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Dompé Biotec S.p.A.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Nespo 10 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 15 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 20 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 30 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 40 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 50 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 60 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 80 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 100 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 130 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 150 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 300 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Nespo 500 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
darbepoetin alfa

Pred uporabo natančno preberite navodilo.

Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Navodilo vsebuje

1. Kaj je zdravilo Nespo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nespo
3. Kako uporabljati zdravilo Nespo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nespo
6. Dodatne informacije
7. Navodila za injiciranje z napolnjeno injekcijsko brizgo Nespo

1. KAJ JE ZDRAVILO NESPO IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravnik vam je predpisal Nespo (zdravilo proti slabokrvnosti) za zdravljenje anemije. Anemija (slabokrvnost) je stanje, pri katerem v krvi ni dovolj rdečih krvnih celic; simptomi so lahko utrujenost, šibkost in težko dihanje.

Nespo deluje popolnoma enako kot naravni hormon eritropoetin. Eritropoetin nastaja v ledvicah in spodbuja kostni mozeg, da tvori več rdečih krvnih celic. Zdravilna učinkovina v zdravilu Nespo je darbepoetin alfa, pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Če imate kronično odpoved ledvic

Nespo uporabljamo za zdravljenje simptomatske anemije, ki spremlja kronično odpoved ledvic pri odraslih in otrocih. Pri odpovedi ledvic v ledvicah ne nastaja dovolj naravnega hormona eritropoetina; pogosta posledica tega je anemija.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Ker telo za nastanek več rdečih krvnih celic potrebuje nekaj časa, bodo minili približno štirje tedni, preden boste opazili kakšen učinek. Vaše običajno dializno zdravljenje ne bo vplivalo na učinkovitost Nespa pri zdravljenju anemije.

Če dobivate kemoterapijo

Nespo uporabljamo za zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih bolnikih, ki imajo nemieloidnega raka in dobivajo kemoterapijo.

Eden glavnih neželenih učinkov kemoterapije je, da prepreči nastajanje zadostnega števila krvnih celic v kostnem mozgu. Sprva se zdi, da so prizadete le bele krvne celice. Rdeče krvne celice imajo namreč v krvnem obtoku veliko daljšo življenjsko dobo. Proti koncu ciklusa kemoterapije (še posebej, če ste dobili veliko kemoterapije) pa se vam lahko število rdečih krvnih celic zmanjša in tako postanete anemični.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO NESPO

NE UPORABLJAJTE zdravila Nespa:

- če imate ugotovljen visok krvni tlak in ta ni obvladan z drugimi zdravili, ki vam jih je predpisal zdravnik, ali
- če ste preobčutljivi za (alergični na) Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO ali katerokoli sestavino zdravila Nespa.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Nespo

Zdravniku povejte, če imate ali ste kdaj imeli:

- visok krvni tlak, obvladan z zdravili, ki vam jih je predpisal zdravnik,
- anemijo srpastih celic,
- epileptične napade (napade krčev),
- bolezen jeter,
- izrazito neodzivnost na zdravila za zdravljenje anemije ali
- alergijo na lateks (pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje snov, pridobljeno iz lateksa).

Posebna opozorila

- Če imate simptome, med katerimi sta nenavadna utrujenost in pomanjkanje energije, to lahko pomeni, da imate čisto aplazijo rdečih celic. Ta je bila opisana pri bolnikih. Čista aplazija rdečih celic pomeni, da so v telesu nehale nastajati rdeče krvne celice; posledica je huda anemija. Če se vam pojavijo takšni simptomi, se morate posvetovati z zdravnikom, ki bo določil najustreznejše ukrepanje za zdravljenje vaše anemije.
- Zdravnik si mora prizadevati, da bi vam hemoglobin ohranil med 100 in 120 g/l.
- Če imate kronično odpoved ledvic in ves čas previsoko koncentracijo hemoglobina, obstaja večje tveganje za resne težave s srcem ali ožiljem (srčnožilne dogodke).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Če ste bolnik z rakom, morate vedeti, da lahko Nespo deluje kot rastni dejavnik za krvne celice in lahko v nekaterih okoliščinah neugodno vpliva na vašo bolezen. Odvisno od vašega osebnega stanja je lahko primernejši ukrep transfuzija krvi.

- Če zdravstveni delavci zdravilo uporabijo nepravilno, se lahko pojavijo smrtno nevarne težave na srcu ali ožilju.

Uporaba drugih zdravil

Število rdečih celic v krvi lahko vpliva na zdravili ciklosporin in takrolimus. Pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete katero od njiju.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Uporaba zdravila Nespo skupaj s hrano in pijačo

Hrana in pijača ne vplivata na Nespo.

Nosečnost in dojenje

Nespo ni preizkušen pri nosečnicah. Zdravniku morate povedati, če:

- ste noseči;

- mislite, da ste noseči; ali

- nameravate zanositi.

Ni znano, ali se darbepoetin alfa izloča v materinem mleku. Če uporabljate Nespo, morate nehati dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nespo ne bi smel vplivati na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO NESPO

Glede na vaše krvne izvide je zdravnik presodil, da potrebujete Nespo, ker imate koncentracijo hemoglobina 100 g/l ali manj. Zdravnik vam bo povedal, koliko Nespa morate uporabljati in kako pogosto, da boste koncentracijo hemoglobina ohranili med 100 in 120 g/l. Odmerek se lahko razlikuje glede na to, ali ste odrasla oseba ali otrok.

Samoinjiciranje zdravila Nespo

Zdravnik lahko presodi, da je za vas najbolje, če si Nespo injicirate sami oz. vam ga injicira oseba, ki za vas skrbi. Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vam bodo pokazali, kako si zdravilo injicirate z napolnjeno injekcijsko brizgo. Ne poskušajte si ga injicirati, če vas tega niso naučili. **Nespo si nikdar sami ne injicirajte v veno.**

Če imate kronično odpoved ledvic

Nespo vbrizgamo v eni injekciji, bodisi enkrat na teden, enkrat na dva tedna, ali enkrat na mesec, in sicer pod kožo (subkutano) ali v veno (intravensko).

Za odpravljanje anemije bo vaš začetni odmerek Nespa na kilogram telesne mase bodisi:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- 0,75 mikrogramov enkrat na dva tedna ali
- 0,45 mikrogramov enkrat na teden.

Zdravnik vam bo redno jemal kri za meritve, ki bodo pokazale, kako dobro se anemija odziva. Enkrat na štiri tedne bo odmerek morda prilagodil, kot bo potrebno.

Ko bo anemija odpravljena, vam bo zdravnik še naprej redno kontroliral kri in bo morda še naprej prilagajal odmerek, da bo dolgoročno obvladal anemijo. Zdravnik vam bo povedal, če se vam odmerek spremeni.

Redno vam bo preverjal tudi krvni tlak, še posebej na začetku zdravljenja.

V nekaterih primerih vam zdravnik lahko svetuje jemanje dodatkov železa.

Zdravnik se lahko odloči za spremembo načina injiciranja (pod kožo ali v veno). Če se spremeni, boste začeli z enakim odmerkom, kot ste ga dobivali dotlej, zdravnik pa bo s kontrolami krvi preveril, ali je anemija še vedno ustrezno obvladana.

Če se zdravnik odloči, da vam namesto r-HuEPO (genskotehnološko pridobljenega eritropoetina) predpiše Nespo, bo tudi določil, ali morate injekcijo Nespa dobiti enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Pot injiciranja je enaka kot pri r-HuEPO, zdravnik pa vam bo povedal, koliko zdravila morate uporabiti in kdaj. Če bo treba, vam bo tudi prilagodil odmerek.

Če dobivate kemoterapijo

Nespo vbrizgamo v eni injekciji, bodisi enkrat na teden, ali enkrat na tri tedne, in sicer pod kožo (subkutano).

Za odpravljanje anemije, boste dobili začetni odmerek:
- 500 mikrogramov enkrat na tri tedne (6,75 mikrogramov Nespa na kilogram telesne mase enkrat na tri tedne) ali
- 2,25 mikrogramov (enkrat na teden) Nespa na kilogram telesne mase.

Zdravnik vam bo redno jemal kri za meritve, ki bodo pokazale, kako dobro se anemija odziva, in bo lahko odmerek prilagodil, kot bo potrebno . Zdravljenje boste končali približno štiri tedne po koncu kemoterapije. Zdravnik vam bo povedal, kdaj natančno morate nehati uporabljati Nespo.

V nekaterih primerih vam zdravnik lahko svetuje jemanje dodatkov železa.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Nespo, kot bi smeli

Če uporabite več Nespa, kot je potrebno, to ne bi smelo povzročiti resnih težav. A če se to zgodi, se kljub temu posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Če se počutite kakorkoli slabo, se takoj posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nespo

Če ste pozabili odmerek Nespa, se pogovorite z zdravnikom, da vam bo povedal, kdaj si injicirajte naslednji odmerek.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Nespo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji neželeni učinki so se pojavili pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali Nespo:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 10 od 100 oseb)

- Visok krvni tlak (hipertenzija)
- Zastajanje tekočine (edemi)

Pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 100 oseb)

- Krvni strdki (tromboza)
- Bolečina v predelu mesta injiciranja
- Izpuščaj, pordelost kože ali oboje

Redki (pojavijo se pri več kot 1 od 10.000 oseb)

Resne alergijske reakcije, ki lahko vključujejo:
- Nenadne smrtno nevarne alergijske reakcije (anafilaksija)
- Oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju (angioedem)
- Težko dihanje (dispneja)
- Izpuščaj na koži
- Urtikarija (koprivnica)

Zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 oseb)

- Čista aplazija rdečih celic – (anemija, nenavadna utrujenost, pomanjkanje energije)

Pri bolnikih, zdravljenih z Nespom, so bile opisane konvulzije (napadi krčev).

Če imate katerikoli od teh simptomov ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA NESPO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom! Shranjuje v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (med 2 °C in 8 °C). Ne zamrzujte. Ne uporabite Nespa, če mislite, da je bil zmrznjen.

Ko brizgo vzamete iz hladilnika in jo pustite na sobni temperaturi približno 30 minut pred injiciranjem, jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči..

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki za oznako "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Nespo

Nespo je na voljo v napolnjenih injekcijskih brizgah, ki vsebujejo 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 ali 500 mikrogramov zdravilne učinkovine darbepoetina alfa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Nespo vsebuje tudi natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80 in vodo za injekcije.

Izgled zdravila Nespo in vsebina pakiranja

Nespo je bistra, brezbarvna ali rahlo biserna tekočina. Če je tekočina motna ali so v njej delci, je ne smete uporabiti.

Nespo je na voljo v pakiranjih z 1 ali 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami (na trgu morda ni vseh velikosti pakiranj). Brizge so opremljene v pretisnih omotih (pakiranje z 1 ali 4) ali brez njih (pakiranje z 1).

Izdelovalec:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italija

Dodatne informacije

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo odobreno:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA): http://www.emea.europa.eu./

---

7. NAVODILA ZA INJICIRANJE Z NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO NESPA

To poglavje obsega informacije o tem, kako si sami injicirate zdravilo Nespo. Pomembno je, da si injekcij ne poskušate dajati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. Če imate vprašanja o injiciranju zdravila, se za pomoč obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Kako naj vi sami ali oseba, ki vam injicira zdravilo, uporabite napolnjeno injekcijsko brizgo Nespo?

Zdravnik vam je predpisal injiciranje zdravila Nespo v podkožno tkivo. Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vam bo povedal, koliko Nespa potrebujete in kako pogosto si ga morate injicirati.

Oprema:

Da si boste dali injekcijo, potrebujete:

- novo napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Nespo in
- alkoholne lističe ali podobno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Kaj moram narediti, preden si dam podkožno injekcijo Nespa?

1. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika. Približno 30 minut jo pustite na sobni temperaturi, da bo injiciranje manj neprijetno. Ne ogrevajte Nespa kako drugače (ne grejte ga npr. v mikrovalovni pečici ali vroči vodi). Pazite tudi, da injekcijska brizga ne bo izpostavljena neposredni sončni svetlobi.

2. Napolnjene injekcijske brizge ne stresajte.

3. **Ne odstranite** ovojnine z brizge, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

4. Preverite, da imate pravi odmerek, ki ga je predpisal zdravnik.

5. Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjene injekcijske brizge (Upor. do:). Zdravila ne uporabite, če je že pretekel zadnji dan navedenega meseca.

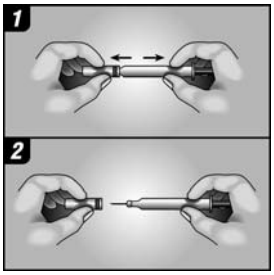
6. Preverite videz Nespa. Tekočina mora biti bistra, brezbarvna ali rahlo bisernata. Če je motna ali so v njej delci, je ne smete uporabiti.

7. **Dobro si umijte roke.**

8. Poiščite primerno, dobro osvetljeno, čisto površino. Vso opremo, ki jo potrebujete, položite nanjo tako, da jo boste imeli na dosegu roke.

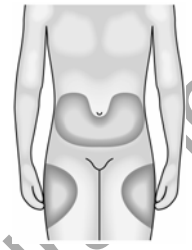
Kako pripravim injekcijo Nespa?

Pred injiciranjem zdravila Nespo, morate narediti naslednje:



1. Da ne boste zvili igle, previdno snemite pokrovček igle, ne da bi ga upogibali, tako kot prikazujeta sliki 1 in 2.
2. Ne dotaknite se igle in ne pritiskajte na bat.
3. V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili majhen mehurček zraka. Tega zračnega mehurčka vam pred injiciranjem ni treba odstraniti. Injiciranje raztopine z zračnim mehurčkom ne bo škodovalo.
4. Zdaj lahko napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite.

Kam naj si dam injekcijo?



Najprimernejši mesti za samoinjiciranje sta zgornji del stegen in trebuh. Če vam zdravilo injicira kdo drug, vam ga lahko da tudi v zadnjo stran nadlakta.

Mesto injiciranja lahko zamenjate, če je predel pordel ali boli.

Kako naj si dam injekcijo?

1. Z alkoholnim lističem razkužite kožo. Nato kožo primite med palec in kazalec, ne da bi jo stiskali.

2. Zabodite iglo do konca v kožo, kot vam je pokazala medicinska sestra ali zdravnik.

3. Nekoliko izvlecite bat; tako se boste prepričali, da niste zabodli v žilo. Če v brizgi opazite kri, izvlecite iglo in jo zabodite drugam.

4. Kožo ves čas držite ter s počasnim in stalnim pritiskom potiskajte bat, dokler brizge ne izpraznite.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

5. Izvlecite iglo in kožo spustite.

6. Če opazite kapljico krvi, jo lahko previdno popivnate s koščkom vate ali papirnatim robčkom. Mesta injiciranja ne drgnite. Če je treba, lahko mesto injiciranja pokrijete z obližem.

7. Vsako brizgo uporabite le za eno injiciranje. Ne uporabljajte preostanka Nespa, ki je ostal v brizgi.

Ne pozabite: če imate kakršnekoli težave, brez obotavljanja prosite za pomoč in nasvet zdravnika ali medicinsko sestro.

Odlaganje rabljenih injekcijskih brizg

- Ne nameščajte pokrovčka nazaj na uporabljene igle, ker se lahko po nesreči zbodete.
- Uporabljene injekcijske brizge shranjujte nedosegljive otrokom.
- Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Nespo 15 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali
Nespo 25 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali
Nespo 40 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali
Nespo 60 mikrogramov raztopina za injiciranje v viali
darbepoetin alfa

Pred uporabo natančno preberite navodilo.

Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Navodilo vsebuje

1. Kaj je zdravilo Nespo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nespo
3. Kako uporabljati zdravilo Nespo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nespo
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO NESPO IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravnik vam je predpisal Nespo (sredstvo proti slabokrvnosti) za zdravljenje anemije. Anemija (slabokrvnost) je stanje, pri katerem v krvi ni dovolj rdečih krvnih celic; simptomi so lahko utrujenost, šibkost in težko dihanje.

Nespo deluje popolnoma enako kot naravni hormon eritropoetin. Eritropoetin nastaja v ledvicah in spodbuja kostni mozeg, da tvori več rdečih krvnih celic. Zdravilna učinkovina v zdravilu Nespa je darbepoetin alfa, pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Če imate kronično odpoved ledvic

Nespo uporabljamo za zdravljenje simptomatske anemije, ki spremlja kronično odpoved ledvic, pri odraslih in otrocih. Pri odpovedi ledvic v ledvicah ne nastaja dovolj naravnega hormona eritropoetina; pogosta posledica tega je anemija.

Ker telo za nastanek več rdečih krvnih celic potrebuje nekaj časa, bodo minili približno štirje tedni, preden boste opazili kakšen učinek. Vaše običajno dializno zdravljenje ne bo vplivalo na učinkovitost Nespa pri zdravljenju anemije.

Če dobivate kemoterapijo

Nespo uporabljamo za zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih bolnikih, ki imajo nemieloidnega raka in dobivajo kemoterapijo.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Eden glavnih neželenih učinkov kemoterapije je, da prepreči nastajanje zadostnega števila krvnih celic v kostnem mozgu. Sprva se zdi, da so prizadete le bele krvne celice. Rdeče krvne celice imajo namreč v krvnem obtoku veliko daljšo življenjsko dobo. Proti koncu ciklusa kemoterapije (še posebej, če ste dobili veliko kemoterapije) pa se vam lahko število rdečih krvnih celic zmanjša in tako postanete anemični.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO NESPO

NE UPORABLJAJTE zdravila Nespo:

- če imate ugotovljen visok krvni tlak in ta ni obvladan z drugimi zdravili, ki vam jih je predpisal zdravnik, ali
- če ste preobčutljivi za (alergični na) Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO ali katerokoli sestavino zdravila Nespa.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Nespo

Zdravniku povejte, če imate ali ste kdaj imeli:

- visok krvni tlak, obvladan z zdravili, ki vam jih je predpisal zdravnik,
- anemijo srpastih celic,
- epileptične napade (napade krčev),
- konvulzije (napade krčev),
- bolezen jeter, ali
- izrazito neodzivnost na zdravila za zdravljenje anemije.

Posebna opozorila

- Če imate simptome, med katerimi sta nenavadna utrujenost in pomanjkanje energije, to lahko pomeni, da imate čisto aplazijo rdečih celic. Ta je bila opisana pri bolnikih. Čista aplazija rdečih celic pomeni, da so v telesu nehale nastajati rdeče krvne celice; posledica je huda anemija. Če se vam pojavijo takšni simptomi, se morate posvetovati z zdravnikom, ki bo določil najustreznejše ukrepanje za zdravljenje vaše anemije.
- Zdravnik si mora prizadevati, da bi vam hemoglobin ohranil med 100 in 120 g/l.
- Če imate kronično odpoved ledvic in ves čas previsoko koncentracijo hemoglobina, obstaja večje tveganje za resne težave s srcem ali ožiljem (srčnožilne dogodke).
- Če ste bolnik z rakom, morate vedeti, da lahko Nespo deluje kot rastni dejavnik za krvne celice in lahko v nekaterih okoliščinah neugodno vpliva na vašo bolezen. Odvisno od vašega osebnega stanja je lahko primernejši ukrep transfuzija krvi.
- Če zdravstveni delavci zdravilo uporabijo nepravilno, se lahko pojavijo smrtno nevarne težave na srcu ali ožilju.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Uporaba drugih zdravil

Število rdečih celic v krvi lahko vpliva na zdravili ciklosporin in takrolimus. Pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete katero od njiju.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Uporaba zdravila Nespo skupaj s hrano in pijačo

Hrana in pijača ne vplivata na Nespo.

Nosečnost in dojenje

Nespo ni preizkušen pri nosečnicah. Zdravniku morate povedati, če:

- ste noseči;
- mislite, da ste noseči, ali
- nameravate zanositi.

Ni znano, ali se darbepoetin alfa izloča v materinem mleku. Če uporabljate Nespo, morate nehati dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nespo ne bi smel vplivati na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO NESPO

Glede na vaše krvne izvide je zdravnik presodil, da potrebujete Nespo, ker imate koncentracijo hemoglobina 100 g/l ali manj. Zdravnik vam bo povedal, koliko Nespoa morate uporabljati in kako pogosto, da boste koncentracijo hemoglobina ohranili med 100 in 120 g/l. Odmerek se lahko razlikuje glede na to, ali ste odrasla oseba ali otrok.

Če imate kronično odpoved ledvic

Nespo vbrizgamo v eni injekciji bodisi enkrat na teden, enkrat na dva tedna, ali enkrat na mesec, in sicer podkožno (subkutano) ali v veno (intravensko).

Za odpravljanje anemije bo vaš začetni odmerek Nespa na kilogram telesne mase bodisi:
- 0,75 mikrogramov enkrat na dva tedna ali
- 0,45 mikrogramov enkrat na teden.

Zdravnik vam bo redno jemal kri za meritve, ki bodo pokazale, kako dobro se anemija odziva. Enkrat na štiri tedne bo odmerek morda prilagodil, kot bo potrebno.

Ko bo anemija odpravljena, vam bo zdravnik še naprej redno kontroliral kri in bo morda še naprej prilagajal odmerek, da bo dolgoročno obvladal anemijo. Zdravnik vam bo povedal, če se vam odmerek spremeni.

Redno vam bo preverjal tudi krvni tlak, še posebej na začetku zdravljenja.

V nekaterih primerih vam zdravnik lahko svetuje jemanje dodatkov železa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravnik se lahko odloči za spremembo načina injiciranja (pod kožo ali v veno). Če se spremeni, boste začeli z enakim odmerkom, kot ste ga dobivali dotlej, zdravnik pa bo s kontrolami krvi preveril, ali je anemija še vedno ustrezno obvladana.

Če se zdravnik odloči, da vam namesto zdravljenja z r-HuEPO (genskotehnološko pridobljenega eritropoetina) predpiše Nespo, bo tudi določil, ali morate injekcijo Nespa dobiti enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Pot injiciranja je enaka kot pri r-HuEPO, zdravnik pa vam bo povedal, koliko zdravila morate uporabiti in kdaj. Če bo treba, vam bo tudi prilagodil odmerek.

Če dobivate kemoterapijo

Nespo vbrizgamo v eni injekciji, bodisi enkrat na teden, ali enkrat na tri tedne, in sicer pod kožo (subkutano).

Za odpravljanje anemije boste dobili začetni odmerek
- 500 mikrogramov enkrat na tri tedne (6,75 mikrogramov Nespa na kilogram telesne mase enkrat na tri tedne) ali
- 2,25 mikrogramov (enkrat na teden) Nespa na kilogram telesne mase.

Zdravnik vam bo redno jemal kri za meritve, ki bodo pokazale, kako dobro se anemija odziva, in bo odmerek morda prilagodil, kot bo potrebno. Zdravljenje boste končali približno štiri tedne po koncu kemoterapije. Zdravnik vam bo povedal, kdaj natančno morate nehati uporabljati Nespo.

V nekaterih primerih vam zdravnik lahko svetuje jemanje dodatkov železa.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Nespo, kot bi smeli

Če uporabite več Nespa, kot je potrebno, to ne bi smelo povzročiti resnih težav. A če se to zgodi, se kljub temu posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Če se počutite kakorkoli slabo, se takoj posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nespo

Če ste pozabili odmerek Nespa, se pogovorite z zdravnikom, da vam bo povedal, kdaj si injicirajte naslednji odmerek.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Nespo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Naslednji neželeni učinki so se pojavili pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali Nespo:

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 10 od 100 oseb)

- Visok krvni tlak (hipertenzija)
- Zastajanje tekočine (edemi)

Pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 100 oseb)

- Krvni strdki (tromboza)
- Bolečina v predelu mesta injiciranja
- Izpuščaj, pordelost kože ali oboje

Redki (pojavijo se pri več kot 1 od 10.000 oseb)

Resne alergijske reakcije, ki lahko vključujejo:
- Nenadne smrtno nevarne alergijske reakcije (anafilaksija)

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju (angioedem)
- Težko dihanje (dispneja)
- Izpuščaj na koži
- Urtikarija (koprivnica)

Zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 oseb)

- Čista aplazija rdečih celic – (anemija, nenavadna utrujenost, pomanjkanje energije)

Pri bolnikih, zdravljenih z Nespom, so bile opisane konvulzije (napadi krčev).

Če imate katerikoli od teh simptomov ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA NESPO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom! Shranjuje v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte pri temperaturi med 2ºC in 8ºC (v hladilniku). Ne zamrzujte. Ne uporabite Nespa, če mislite, da je bil zmrznjen.

Ko brizgo vzamete iz hladilnika in jo pustite na sobni temperaturi približno 30 minut pred injiciranjem, jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki za oznako "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Nespo

Nespo je na voljo v vialah, ki vsebujejo 15, 25, 40 ali 60 mikrogramov zdravilne učinkovine darbepoetina alfa.

Nespo vsebuje tudi natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80 in vodo za injekcije.

Izgled zdravila Nespo in vsebina pakiranja

Nespo je bistra, brezbarvna ali rahlo biserna tekočina. Če je tekočina motna ali so v njej delci, je ne smete uporabiti.

Nespo je na voljo v pakiranjih z 1 ali 4 vialami (na trgu morda ni vseh velikosti pakiranj).

Izdelovalec:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italija

Dodatne informacije

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo odobreno:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA): http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Nespo 10 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 15 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 20 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 30 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 40 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 50 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 60 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 80 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 100 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 130 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 150 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 300 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
Nespo 500 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
darbepoetin alfa

Pred uporabo natančno preberite navodilo.

Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Navodilo vsebuje

1. Kaj je zdravilo Nespo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nespo
3. Kako uporabljati zdravilo Nespo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nespo
6. Dodatne informacije
7. Navodila za injiciranje z napolnjenim injekcijskim peresnikom Nespo

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. KAJ JE ZDRAVILO NESPO IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravnik vam je predpisal Nespo (zdravilo proti slabokrvnosti) za zdravljenje anemije. Anemija (slabokrvnost) je stanje, pri katerem v krvi ni dovolj rdečih krvnih celic; simptomi so lahko utrujenost, šibkost in težko dihanje.

Nespo deluje popolnoma enako kot naravni hormon eritropoetin. Eritropoetin nastaja v ledvicah in spodbuja kostni mozeg, da tvori več rdečih krvnih celic. Zdravilna učinkovina v zdravilu Nespo je darbepoetin alfa, pridobljen z gensko tehnologijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Če imate kronično odpoved ledvic

Nespo uporabljamo za zdravljenje simptomatske anemije, ki spremlja kronično odpoved ledvic, pri odraslih in otrocih. Pri odpovedi ledvic v ledvicah ne nastaja dovolj naravnega hormona eritropoetina; pogosta posledica tega je anemija.

Ker telo za nastanek več rdečih krvnih celic potrebuje nekaj časa, bodo minili približno štiri tedni, preden boste opazili kakšen učinek. Vaše običajno dializno zdravljenje ne bo vplivalo na učinkovitost Nespa pri zdravljenju anemije.

Če dobivate kemoterapijo

Nespo uporabljamo za zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih bolnikih, ki imajo nemieloidnega raka in dobivajo kemoterapijo.

Eden glavnih neželenih učinkov kemoterapije je, da prepreči nastajanje zadostnega števila krvnih celic v kostnem mozgu. Sprva se zdi, da so prizadete le bele krvne celice. Rdeče krvne celice imajo namreč v krvnem obtoku veliko daljšo življenjsko dobo. Proti koncu ciklusa kemoterapije (še posebej, če ste dobili veliko kemoterapije) pa se vam lahko število rdečih krvnih celic zmanjša in tako postanete anemični.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO NESPO

Ne jemljite zdravila Nespo:

- če imate ugotovljen visok krvni tlak in ta ni obvladan z drugimi zdravili, ki vam jih je predpisal zdravnik,
- če ste preobčutljivi za (alergični na) Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO ali katerokoli sestavino zdravila Nespo.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Nespo

Zdravniku povejte,če imate ali ste kdaj imeli:

- visok krvni tlak, obvladan z zdravili, ki vam jih je predpisal zdravnik,
- anemijo srpastih celic,
- epileptične napade (napade krčev),
- konvulzije (napade krčev),
- bolezen jeter,
- izrazito neodzivnost na zdravila za zdravljenje anemije ali

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- alergijo na lateks (pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje snov, pridobljeno iz lateksa).

Posebna opozorila

- Če imate simptome, med katerimi sta nenavadna utrujenost in pomanjkanje energije, to lahko pomeni, da imate čisto aplazijo rdečih celic. Ta je bila opisana pri bolnikih. Čista aplazija rdečih celic pomeni, da so v telesu nehale nastajati rdeče krvne celice; posledica je huda anemija. Če se vam pojavijo takšni simptomi, se morate posvetovati z zdravnikom, ki bo določil najustreznejše ukrepanje za zdravljenje vaše anemije.

- Zdravnik si mora prizadevati, da bi vam hemoglobin ohranil med 100 in 120 g/l.

- Če imate kronično odpoved ledvic in ves čas previsoko koncentracijo hemoglobina, obstaja večje tveganje za resne težave s srcem ali ožiljem (srčnožilne dogodke).

- Če ste bolnik z rakom, morate vedeti, da lahko Nespo deluje kot rastni dejavnik za krvne celice in lahko v nekaterih okoliščinah neugodno vpliva na vašo bolezen. Odvisno od vašega osebnega stanja je lahko primernejši ukrep transfuzija krvi.

- Če zdravstveni delavci zdravilo uporabijo nepravilno, se lahko pojavijo smrtno nevarne težave na srcu ali ožilju.

Uporaba drugih zdravil

Število rdečih celic v krvi lahko vpliva na zdravili ciklosporin in takrolimus. Pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete katero od njiju.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Uporaba zdravila Nespo skupaj s hrano in pijačo

Hrana in pijača ne vplivata na Nespo.

Nosečnost in dojenje

Nespo ni preizkušen pri nosečnicah. Zdravniku morate povedati, če:

- ste noseči;

- mislite, da ste noseči, ali

- nameravate zanositi.

Ni znano, ali se darbepoetin alfa izloča v materinem mleku. Če uporabljate Nespo, morate nehati dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nespo ne bi smel vplivati na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

3. KAKO UPORABLJATI NAPOLNJENI INJEKCIJSKI PERESNIK (SURECLICK)

Glede na vaše krvne izvide je zdravnik presodil, da potrebujete Nespo, ker imate koncentracijo hemoglobina 100 g/l ali manj. Zdravnik vam bo povedal, koliko Nespa morate uporabljati in kako pogosto, da boste koncentracijo hemoglobina ohranili med 100 in 120 g/l. Odmerek se lahko razlikuje glede na to, ali ste odrasla oseba ali otrok.

Samoinjiciranje zdravila Nespo

Zdravnik je uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika Nespo ocenil kot najboljši način, da si zdravilo injicirate sami, da vam ga injicira medicinska sestra ali oseba, ki skrbi za vas. Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vam bodo pokazali, kako si zdravilo injicirate z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Ne poskušajte si ga injicirati, če vas tega niso naučili. **Nespo si nikdar sami ne injicirajte v veno. Napolnjeni injekcijski peresnik je namenjen samo za podkožno injiciranje.**

Navodila za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika preberite v poglavju na koncu tega lističa.

Če imate kronično odpoved ledvic

Nespo v napolnjenem injekcijskem peresniku vbrizgamo kot eno injekcijo, bodisi enkrat na teden, enkrat na dva tedna ali enkrat na mesec.

Za odpravljanje anemije bo vaš začetni odmerek Nespa na kilogram telesne mase bodisi:
- 0,75 mikrogramov enkrat na dva tedna ali
- 0,45 mikrogramov enkrat na teden.

Zdravnik vam bo redno jemal kri za meritve, ki bodo pokazale, kako dobro se anemija odziva. Enkrat na štiri tedne bo odmerek morda prilagodil, kot bo potrebno.

Ko bo anemija odpravljena, vam bo zdravnik še naprej redno kontroliral kri in bo morda še naprej prilagajal odmerek, da bo dolgoročno obvladal anemijo. Zdravnik vam bo povedal, če se vam odmerek spremeni.

Redno vam bo preverjal tudi krvni tlak, še posebej na začetku zdravljenja.

V nekaterih primerih lahko zdravnik lahko svetuje jemanje dodatkov železa.

Zdravnik se lahko odloči za spremembo načina injiciranja (v veno namesto pod kožo). Če se spremeni, boste začeli z enakim odmerkom, kot ste ga dobivali dotlej, zdravnik pa bo s kontrolami krvi preveril, ali je anemija še vedno ustrezno obvladana.

Če se zdravnik odloči, da vam namesto zdravljenja z r-HuEPO (genskotehnološko pridobljenega eritropoetina) predpiše Nespo, bo tudi določil, ali morate injekcijo Nespa dobiti enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Pot injiciranja je enaka kot pri r-HuEPO, zdravnik pa vam bo povedal, koliko zdravila morate uporabiti in kdaj. Če bo treba, vam bo tudi prilagodil odmerek.

Če dobivate kemoterapijo

Nespo vbrizgamo v eni injekciji, bodisi enkrat na teden, ali enkrat na tri tedne, in sicer pod kožo (subkutano).

Za odpravljanje anemije boste dobili začetni odmerek
- 500 mikrogramov enkrat na tri tedne (6,75 mikrogramov Nespa na kilogram telesne mase enkrat na tri tedne) ali
- 2,25 mikrogramov (enkrat na teden) Nespa na kilogram telesne mase.

Zdravnik vam bo redno jemal kri za meritve, ki bodo pokazale, kako dobro se anemija odziva, in bo lahko odmerek prilagodil, kot bo potrebno. Zdravljenje boste končali približno štiri tedne po koncu kemoterapije. Zdravnik vam bo povedal, kdaj natančno morate nehati uporabljati Nespo.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

V nekaterih primerih vam lahko zdravnik lahko svetuje jemanje dodatkov železa.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Nespa, kot bi smeli

Če uporabite več Nespa, kot je potrebno, to ne bi smelo povzročiti resnih težav. A če se to zgodi, se kljub temu posvetujte s svojim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Če se počutite kakorkoli slabo, se takoj posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nespo

Če ste pozabili odmerek Nespa, se pogovorite z zdravnikom, da vam bo povedal, kdaj si injicirajte naslednji odmerek.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Nespo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji neželeni učinki so se pojavili pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali Nespo:

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 10 od 100 oseb)

- Visok krvni tlak (hipertenzija)
- Zastajanje tekočine (edemi)

Pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 100 oseb)

- Krvni strdki (tromboza)
- Bolečina v predelu mesta injiciranja
- Izpuščaj, pordelost kože ali oboje

Redki (pojavijo se pri več kot 1 od 10.000 oseb)

Resne alergijske reakcije, ki lahko vključujejo:
- Nenadne smrtno nevarne alergijske reakcije (anafilaksija)
- Oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju (angioedem)
- Težko dihanje (dispneja)
- Izpuščaj na koži
- Urtikarija (koprivnica)

Zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 oseb)

- Čista aplazija rdečih celic – (anemija, nenavadna utrujenost, pomanjkanje energije)

Pri bolnikih, zdravljenih z Nespom, so bile opisane konvulzije (napadi krčev).

Če imate katerikoli od teh simptomov ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA NESPO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom! Shranjuje v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Shranjujte v hladilniku (med 2ºC in 8ºC). Ne zamrzujte. Ne uporabite Nespa, če mislite, da je bil zmrznjen.

Ko brizgo vzamete iz hladilnika in jo pustite na sobni temperaturi približno 30 minut pred injiciranjem, jo morate uporabiti v 7 dneh, sicer jo morate zavreči.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika z oznako "Upor. do". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Nespo

Nespo (SureClick) je na voljo v napolnjenih injekcijskih peresnikih, ki vsebujejo 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 ali 500 mikrogramov zdravilne učinkovine darbepoetina alfa.

Nespo vsebuje tudi natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbat 80 in vodo za injekcije.

Izgled zdravila Nespo in vsebina pakiranja

Nespo je bistra, brezbarvna ali rahlo biserna tekočina. Če je tekočina motna ali so v njej delci, je ne smete uporabiti.

Nespo (SureClick) je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 ali 4 napolnjene injekcijske peresnike (na trgu lahko ni vseh navedenih pakiranj).

Izdelovalec:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italija

Dodatne informacije

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo odobreno:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA): http://www.emea.europa.eu./

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

7. NAVODILA ZA INJICIRANJE Z NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM NESPO (SURECLICK)

To poglavje obsega informacije o pravilni uporabi napolnjenega injekcijskega peresnika Nespo. Pomembno je, da si injekcij ne poskušate dajati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. Če imate vprašanja o injiciranju zdravila, se za pomoč obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Kako naj vi sami ali oseba, ki vam injicira zdravilo, uporabite napolnjeni injekcijski peresnik Nespo (SureClick)?

Zdravnik vam je predpisal podkožno injekcijo z napolnjenim injekcijskim peresnikom Nespo. Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vam bo povedal, koliko Nespa potrebujete in kako pogosto si ga morate injicirati. Vsak napolnjeni injekcijski peresnik uporabite le za eno injiciranje.

Oprema:

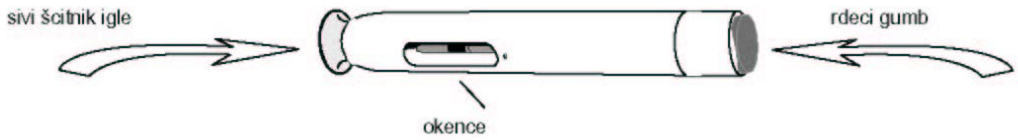
Da si boste dali injekcijo, potrebujete:

- nov napolnjen injekcijski peresnik Nespo in
- alkoholne lističe ali podobno.

Priprava na injiciranje Nespa

1. Vzemite injekcijski peresnik iz hladilnika. Da injiciranje ne bo neprijetno, pustite injekcijski peresnik približno 30 minut na sobni temperaturi. Ne ogrevajte Nespa kako drugače (ne grejte ga npr. v mikrovalovni pečici ali vroči vodi). Pazite tudi, da napolnjeni injekcijski peresnik ne bo izpostavljen neposredni sončni svetlobi.
2. Ne stresajte ga.
3. **Ne odstranite** sivega ščitnika igle z napolnjenega injekcijskega peresnika, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
4. Preverite, da imate pravi odmerek, ki ga je predpisal zdravnik.
5. Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika (Upor. do:). Zdravila ne uporabite, če je že pretekel zadnji dan navedenega meseca.
6. Skozi okence preverite videz Nespa. Tekočina mora biti bistra, brezbarvna ali rahlo biserna. Če je motna ali so v njej delci, je ne smete uporabiti.
7. **Dobro si umijte roke.**
8. Poiščite primerno, dobro osvetljeno, čisto površino. Vso opremo, ki jo potrebujete, položite nanjo tako, da jo boste imeli na dosegu roke.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet



7a. Izbira in priprava mesta za injiciranje

1. Izberite mesto za injiciranje

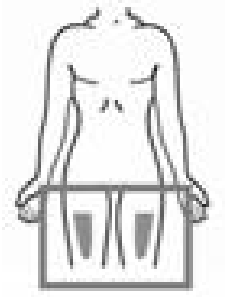
Za pravilno delovanje pripomočka mora biti mesto injiciranja čvrsto.

Najprimernejše mesto za injiciranje z napolnjenim injekcijskim peresnikom Nespo je sprednji del stegna.

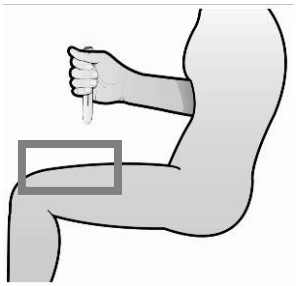
Krožno menjajte mesto injiciranja:
Mesto injiciranja lahko krožno menjate, da boste preprečili bolečine na posameznem mestu.

Ne injicirajte v občutljivo, rdečo ali zatrdelo kožo. Ne injicirajte v predele z brazgotinami ali strijami.

2a. Navodila za prednostno mesto injiciranja



Najprimernejše mesto za injiciranje je **sprednja stran stegna**.



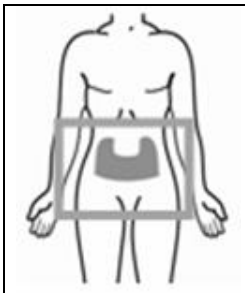
2b. Navodila za druga mesta injiciranja

Če uporabljate druga mesta injiciranja, je posebej pomembno, da na izbranem mestu površino dovolj napnete in tako omogočite uspešno popolno injiciranje.

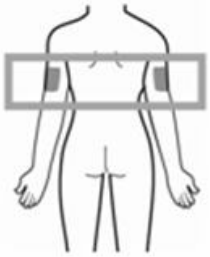
Način raztezanja

Poskrbite, da bo koža pod napolnjenim injekcijskim peresnikom in okrog njega dovolj čvrsta in napeta: zagotoviti mora toliko upora, da se varnostna zaščita pomakne povsem nazaj in se peresnik "sprosti".

Zdravilo nima več dovoljenja za promet



Injicirate lahko v **trebuh**, vendar vsaj 5 cm od popka. Če boste injicirali v trebuh, je najbolje, da se uležete na hrbet in raztegnete kožo na mestu injiciranja, tako da ustvarite čvrsto in napeto površino.



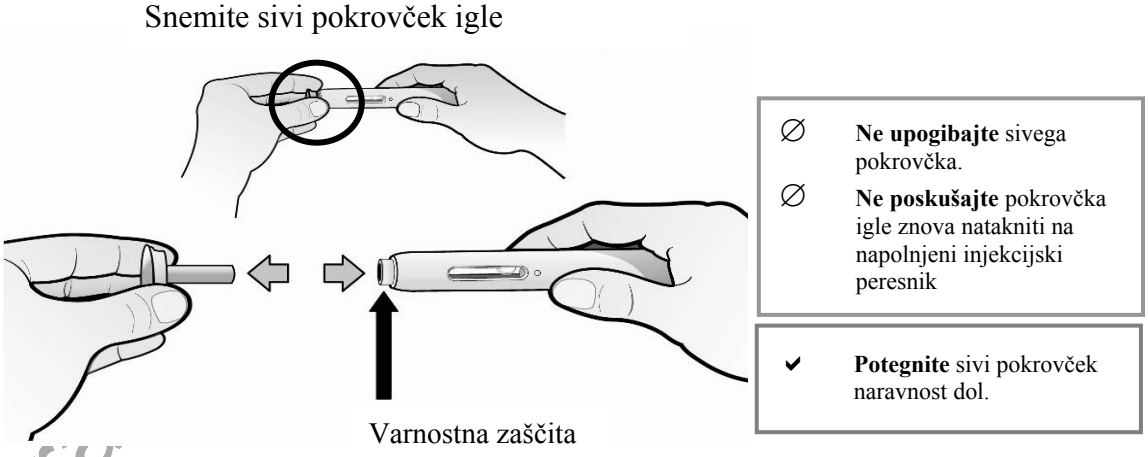
Če vam zdravilo injicira kdo drug, vam ga lahko da tudi v **zunanjo stran nadlakta**. Na nadlaktu je priporočljivo, da kožo na mestu injiciranja raztegnete in tako ustvarite čvrsto in napeto površino.

3. Priprava mesta

Predel kože, v katerega boste injicirali Nespo, pripravite tako, da mesto injiciranja obrišete z alkoholnim lističem. **Tega mesta se potem pred injiciranjem ne smete več dotakniti.**

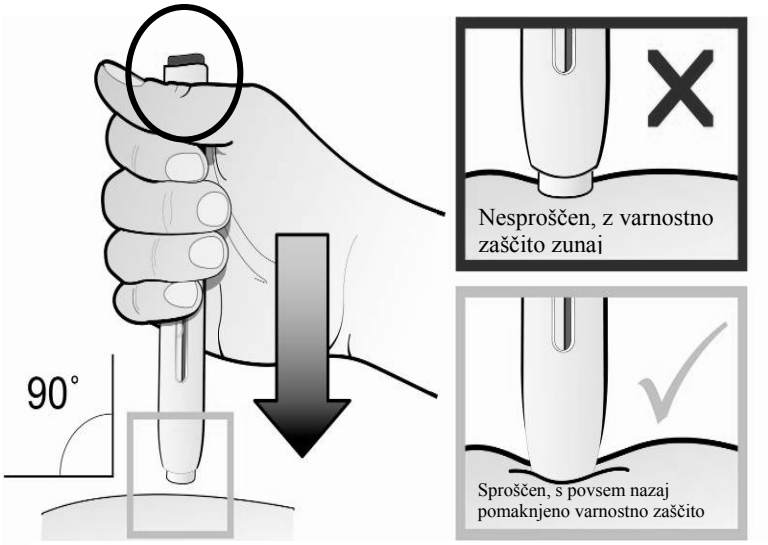
7b. Injiciranje zdravila Nespo z napolnjenim injekcijskim peresnikom

1. Snemite sivi pokrovček igle.



Zdr… dovoljenja za promet

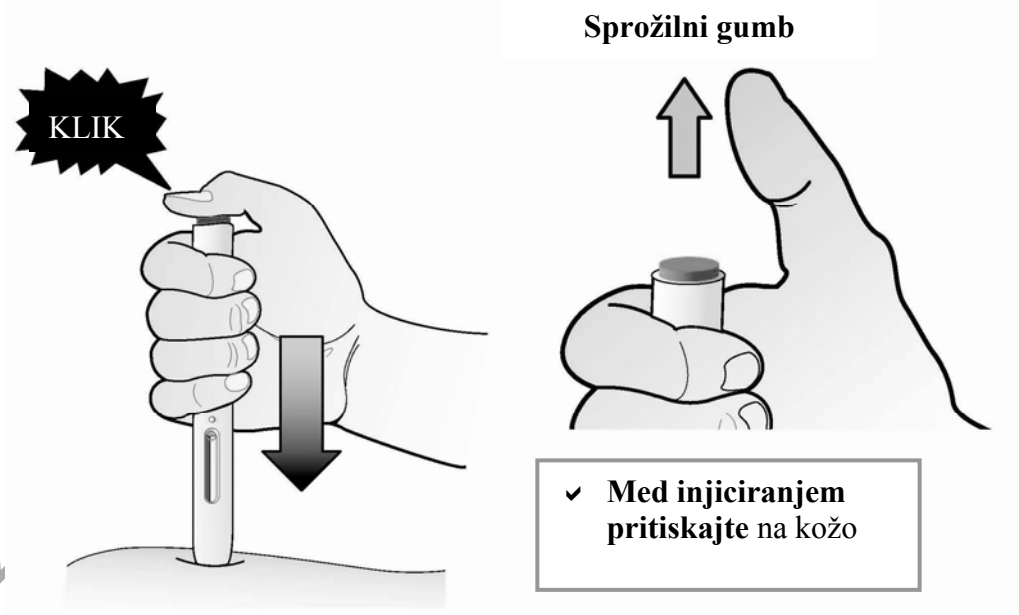
2. Ne dotaknite se rdečega gumba. Pritisnite napolnjeni injekcijski peresnik na kožo, da boste sprostili varnostno zaščito.



∅	**Ne pritiskajte** rdečega gumba, dokler ni varnostna zaščita povsem pomaknjena nazaj.

✔	**Pritisnite navzdol** dovolj močno, da se bo rumena varnostna zaščita pomaknila povsem nazaj in bo rdeči gumb ostal sproščen.
✔	**Držite** napolnjeni injekcijski peresnik pravokotno (90 °) na mesto injiciranja.

3. Na kratko pritisnite in spustite rdeči gumb



✔	**Med injiciranjem pritiskajte** na kožo

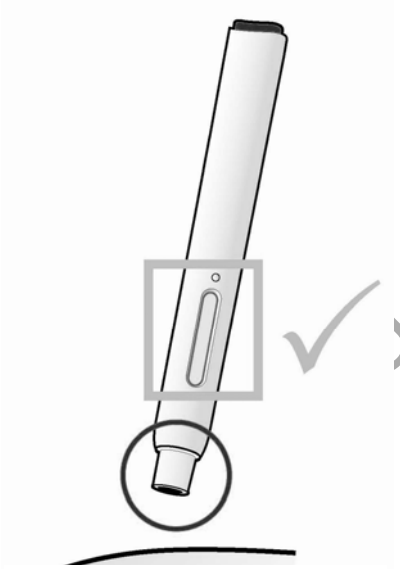
za dovoljenje za promet

4. Počasi štejte do 15 sekund, da se injiciranje konča.

∅	Napolnjenega injekcijskega peresnika med injiciranjem **ne smete premikati**.

✔	Pritiska **ne popustite, dokler se injiciranje ne konča**.
✔	**Ko bo rdeči gumb skočil nazaj navzgor, boste morda slišali drugi klik.**

5. Poglejte okence, da boste preverili, ali je bil injiciran celotni odmerek



Varnostna zaščita je po uporabi pomaknjena dol.

✔	**Poglejte** okence in se prepričajte, da je postalo rumeno.
!	Če okence ni rumeno, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Mesto injiciranja lahko rahlo krvavi. Nanj lahko pritisnete s koščkom vate ali gaze.

Mesta injiciranja ne drgnite. Če je treba, lahko mesto injiciranja pokrijete z obližem.

Ne pozabite

Če imate kakršnekoli težave, brez obotavljanja prosite za pomoč in nasvet zdravnika ali medicinsko sestro.

Zdravilo v dovoljenja za promet

Odlaganje rabljenih napolnjenih injekcijskih peresnikov

- Napolnjenega injekcijske peresnika Nespo ne smete NIKOLI ponovno uporabiti.
- Sivega pokrovčka igle NIKOLI ne nataknite nazaj na rabljeni napolnjeni injekcijski peresnik.
- Uporabljeni napolnjeni injekcijski peresnik zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

Fakultativno ločeno dodatno navodilo:

SPREDNJA STRAN – Navodilo za začetek uporabe Nespoa:

SLOVENŠČINA	Nespo SureClick napolnjeni injekcijski peresnik – Pred uporabo natančno preberite navodilo za uporabo.			
	Najprimernejše mesto za injiciranje je sprednja stran stegna.	**Drugi možni mesti** sta trebuh in zunanji del nadlaktov.	**Raztegnite kožo** na drugih možnih mestih injiciranja. Raztegnite Mesto injiciranja mora biti čvrsto in napeto.	Za navodilo za injiciranje glejte hrbtno stran.

ZADNJA STRAN – Navodilo za začetek uporabe Nespoa:

SLOVENŠČINA	(1) Snemite sivi pokrovček igle. ∅ Ne upogibajte sivega pokrovčka.	(2) Pazite, da se ne dotaknete rdečega gumba. Pritisnite peresnik na kožo, da boste sprostili varnostno zaščito. X Nesproščen ✓ Sproščen	(3) Na kratko pritisnite in spustite rdeči gumb. Klik Držite sproščenega pritisnjenega na kožo.	(4) Počasi štejte do 15, da se bo injiciranje končalo.	(5) Preverite okence. ✓ Injiciranje je končano, ko je okence rumeno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet