BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 10 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 10 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 10 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,4 ml (25 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/001 1-pack blister
EU/1/01/184/002 4-pack blister
EU/1/01/184/033 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 15 mikrogram darbepoetin alfa i 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.
Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 15 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,375 ml (40 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/003 1-pack blister
EU/1/01/184/004 4-pack blister
EU/1/01/184/034 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 20 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) enrollerades i de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med CRF som behandlas subkutant. Om PRCA är diagnostiserat ska behandlingen med Nespo

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 20 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,5 ml (40 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/005 1-pack blister
EU/1/01/184/006 4-pack blister
EU/1/01/184/035 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 30 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 30 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) enrollerades i de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 30 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,3 ml (100 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/007 1-pack blister
EU/1/01/184/008 4-pack blister
EU/1/01/184/036 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 40 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårtkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 40 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,4 ml (100 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/009 1-pack blister
EU/1/01/184/010 4-pack blister
EU/1/01/184/037 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 50 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 50 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 50 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,5 ml (100 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/011 1-pack blister
EU/1/01/184/012 4-pack blister
EU/1/01/184/038 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 60 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 60 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,3 ml (200 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/013 1-pack blister
EU/1/01/184/014 4-pack blister
EU/1/01/184/039 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 80 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 80 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med CRF som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 80 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,4 ml (200 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/015 1-pack blister
EU/1/01/184/016 4-pack blister
EU/1/01/184/040 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 100 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 100 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling medNespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 100 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,5 ml (200 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/017 1-pack blister
EU/1/01/184/018 4-pack blister
EU/1/01/184/041 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 130 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 130 mikrogram darbepoetin alfa i 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 130 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,65 ml (200 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/069 1-pack blister
EU/1/01/184/070 4-pack blister
EU/1/01/184/071 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 150 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 150 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med CRF som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 150 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,3 ml (500 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/019 1-pack blister
EU/1/01/184/020 4-pack blister
EU/1/01/184/042 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 300 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 300 mikrogram darbepoetin alfa i 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med CRF som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 300 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,6 ml (500 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/021 1-pack blister
EU/1/01/184/022 4-pack blister
EU/1/01/184/043 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 500 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 500 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i förfyllda sprutor färdigt att användas. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda sprutan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda sprutor med 500 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 1 ml (500 µg/ml).

Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Sprutorna är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per spruta. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda sprutan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/031 1-pack blister
EU/1/01/184/032 4-pack blister
EU/1/01/184/044 1-pack utan blister

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 15 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i injektionsflaska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i injektionsflaskor. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar
Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När injektionsflaskan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra ofärgade injektionsflaskor i glas med gummiproppar innehållande 15 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 1 ml (15 µg/ml).

Injektionsflaskorna är gjorda av glas, typ I, med fluoropolymertäckta gummiproppar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionsflaska. Eventuellt kvarvarande läkemedel i injektionsflaskan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt injektionsflaskan stå tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/023 1-pack
EU/1/01/184/024 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 25 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 25 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i injektionsflaska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i injektionsflaskor. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sättas ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar
Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När injektionsflaskan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra ofärgade injektionsflaskor i glas med gummiproppar innehållande 25 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 1 ml (25 µg/ml).

Injektionsflaskorna är gjorda av glas, typ I, med fluoropolymertäckta gummiproppar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionsflaska. Eventuellt kvarvarande läkemedel i injektionsflaskan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt injektionsflaskan stå tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/025 1-pack
EU/1/01/184/026 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 40 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i injektionsflaska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i injektionsflaskor. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När injektionsflaskan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra ofärgade injektionsflaskor i glas med gummiproppar innehållande 40 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 1 ml (40 µg/ml).

Injektionsflaskorna är gjorda av glas, typ I, med fluoropolymertäckta gummiproppar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionsflaska. Eventuellt kvarvarande läkemedel i injektionsflaskan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt injektionsflaskan stå tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/027 1-pack
EU/1/01/184/028 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 60 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i injektionsflaska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo levereras i injektionsflaskor. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar
Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När injektionsflaskan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra ofärgade injektionsflaskor i glas med gummiproppar innehållande 60 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 1 ml (60 µg/ml).

Injektionsflaskorna är gjorda av glas, typ I, med fluoropolymertäckta gummiproppar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionsflaska. Eventuellt kvarvarande läkemedel i injektionsflaskan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt injektionsflaskan stå tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/029 1-pack
EU/1/01/184/030 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 10 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 10 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 10 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,4 ml (25 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.
Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/045 1-pack
EU/1/01/184/057 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 15 mikrogram darbepoetin alfa i 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.
Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 15 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,375 ml (40 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/046 1-pack
EU/1/01/184/058 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 20 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 20 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,5 ml (40 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.
Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/047 1-pack
EU/1/01/184/059 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 30 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 30 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 30 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,3 ml (100 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/048 1-pack
EU/1/01/184/060 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 40 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling medNespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts (se avsnitt 4.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 40 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,4 ml (100 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/049 1-pack
EU/1/01/184/061 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 50 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 50 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,5 ml (100 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/050 1-pack
EU/1/01/184/062 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 60 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) enrollerades i de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 60 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,3 ml (200 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/051 1-pack
EU/1/01/184/063 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 80 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 80 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) enrollerades i de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 80 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,4 ml (200 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/052 1-pack
EU/1/01/184/064 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 100 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 100 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) enrollerades i de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 100 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,5 ml (200 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/053 1-pack
EU/1/01/184/065 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 130 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 130 mikrogram darbepoetin alfa i 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) enrollerades i de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 130 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,65 ml (200 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/072 1-pack
EU/1/01/184/073 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 150 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 150 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) enrollerades i de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.

- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,3 ml (500 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/054 1-pack
EU/1/01/184/066 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 300 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 mikrogram darbepoetin alfa i 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sättas ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys,

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) enrollerades i de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna är identiska med går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 300 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 0,6 ml (500 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/055 1-pack
EU/1/01/184/067 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 500 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 500 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nespo bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Nespo (SureClick) levereras i en förfylld injektionspenna färdig att använda. Den förfyllda injektionspennan får endast administreras subkutant. Anvisningar för användning, hantering samt destruktion återfinns i punkt 6.6.

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Nespo bör administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte står på hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Nespo är uppdelad i två faser – korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn. Behandling av barn under 1 år har inte studerats:

Vuxna med kronisk njursvikt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Korrektionsfas

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosen ska inte justeras upp oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor, ska dosen minskas med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas

I underhållsfasen kan Nespo ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, kan Nespo ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Nespo en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Nespo (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Nespo (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod, divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Barn med kronisk njursvikt

Korrektionsfas

För patienter ≥ 11 år är startdosen vid subkutan eller intravenous administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte står på dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (understiger 1 g/dl (0,6 mmol/l) under fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25%. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Det finns ingen vägledning om korrigering av hemoglobinnivån hos barn i åldern 1–10 år.

Underhållsfas

Hos barn ≥11 år kan Nespo i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter som övergår från dosering med Nespo en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan. Hos patienter som inte står på dialys, när hemoglobinnivån uppnåtts med dosering en gång varannan vecka, ges Nespo subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

När det gäller barn i åldern 1–18 år har kliniska data från barnpatienter visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Nespo en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Nespo en gång varannan vecka. Den initiala dosen (µg/vecka) för barn som får Nespo varje vecka eller varannan vecka kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Nespo ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska titreras vid behov för att bibehålla hemoglobinnivån.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under fyra veckor ska dosen minskas med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån ligger över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienterna ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att ge adekvat kontroll av anemisymtomen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (tex hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Nespo administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variation hos den enskilde patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient över och under den önskade hemoglobinnivån observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med beaktande av målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Den rekommenderade startdosen är 500 µg (6,75 µg/kg) givet en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, är ytterligare behandling förmodligen inte effektiv.

Behandlingen med Nespo bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Nespo används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Omsorgsfull dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör eftersträvas.

Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Nespo ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot darbepoetin alfa, r-HuEPO eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Nespo. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån minskas genom att dosen av Nespo minskas eller sätts ut (se avsnitt 4.2).

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Nespo ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar erytropoesstimulerande medels effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys,

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyttal bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietin antikroppar utföras.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med rekombinanta erytropoietiska proteiner, inklusive darbepoetin alfa. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på darbepoetin alfa (se avsnitt 4.8).

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Nespo, därför finns inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för Nespo och r-HuEPO bör Nespo användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Nespo ska användas med försiktighet hos patienter med sicklecellanemi eller epilepsi.

Missbruk av Nespo hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser och vaskulär access-trombos observerats observerats när erytropoesstimulerande medel (ESA) administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administrationen av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökar över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Nespo bör användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Nespo.

Patienter med kronisk njursvikt

För alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 % rekommenderas järntillskott.

Hos patienter med kronisk njursvikt och kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtsvikt ska den eftersträvade hemoglobinnivån bestämmas individuellt. För dessa patienter bör man eftersträva en övre gräns på 12 g/dl (7,5 mmol/l) såvida inte hänsyn till andra allvarliga symptom (t.ex. angina) kräver annat.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Nespo. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter behandlade med Nespo. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör ett utsättande av Nespo övervägas till dess nivån har korrigerats.

Patienter med cancer

Effekter på tumörväxt

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en möjlighet att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Nespo och andra erytropoesstimulerande medel (ESA) visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk/nytta-bedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som bör övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium, graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt 5.1).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven under 4.2 följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också mätas regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan Nespo och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för läkemedelsinteraktion med läkemedel som i hög grad binds till röda blodkroppar som tex ciklosporin, takrolimus. Om darbepoetin alfa ges samtidigt med något av dessa läkemedel ska blodkoncentrationen av läkemedlen följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

4.6 Graviditet och amning

För Nespo saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nespo bör inte ges till ammande kvinnor då klinisk erfarenhet saknas. Om behandling med Nespo ändå är indicerad ska amning upphöra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.8 Biverkningar

Allmänt

Det har rapporterats om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, dyspné, hudutslag och urticaria vid behandling med darbepoetin alfa.

Erfarenhet av kliniska prövningar

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1357 patienter, 766 som erhöll Nespo och 591 patienter som erhöll r-HuEPO. I Nespo-gruppen fick 83 % dialys och 17 % fick inte dialys.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Nespo administrerades subkutant. Denna sågs oftare än med r-HuEPO. Obehagen vid injektionsstället var vanligtvis lindriga och övergående och inträffade framförallt efter den första injektionen.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hjärtat	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tromboemboliska biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Patienter med cancer

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Nespo med totalt 2112 patienter (Nespo 1200, placebo 912). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) enrollerades i de kliniska studierna.

Förekomsten av biverkningar som ansågs relaterade till behandlingen med Nespo i kontrollerade kliniska studier:

MedDRA organsystem	**Förekomst hos försöksperson**	**Biverkning**
Hud och subkutan vävnad	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hudutslag/Erytem
Blodkärl	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Tromboemboliska biverkningar, inklusive lungembolism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Ödem
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Smärta vid injektionsstället

Erfarenheter efter lansering

Följande biverkningar har identifierats under användningen av Nespo efter lanseringen:

- Erytroblastopeni. I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Nespo, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

med Nespo avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoietiskt protein (se avsnitt 4.4).

- Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktisk reaktion, angioödem, hudutslag och urticaria.
- Konvulsioner.

4.9 Överdosering

Den terapeutiska bredden för Nespo är mycket vid. Även vid mycket höga serumnivåer har inga symptom på överdosering observerats.

I händelse av polycytemi ska Nespo tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemi, ATC-kod: B03XA02.

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna är identiska med går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinumbaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehov ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerheten och verkan med en dos Nespo var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Nespo en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Nespo en gång var tredje vecka och 1,35 µg/kg i gruppen som fick Nespo en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Nespo var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Nespo en gång i veckan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som får minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa maligniteter som behandlades med kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet och en förbättring av hemoglobinsvaret ($p < 0,001$). Minskad trötthet erhölls också när det mäts med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och komplikationer som stod i samband med trombos mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 studier och 6769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncetrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter administration en gång per månad med darbepoetin alfa, i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. I prekliniska studier har man visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Data från 809 patienter, som har erhållit Nespo i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Vid bedömningen av darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (3–16 år) med CRF, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, bestämdes de farmakokinetiska profilerna för provtagningsperioder om upp till 1 vecka (168 timmar) efter en subkutan eller intravenös enkeldos. Jämförelser med farmakokinetiska data från vuxna med CRF, där samma provtagningstid användes, visade att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med CRF. Efter intravenös administrering observerades en skillnad om ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[0-∞]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC(0-∞) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var AUC(0-∞) densamma hos vuxna och barn med CRF. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med CRF efter både intravenös och subkutan administrering.

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den dos-linjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning i serumkoncentrationen noterades vid steady state. Ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid. Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med Nespo i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkningarna på mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hundar men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Nespo uppvisade ingen genotoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den carcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råttor och kaniner observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföring via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Nespo tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den förfyllda injektionspennan en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fyra förfyllda injektionspennor med 500 µg Nespo injektionsvätska, lösning, i 1 ml (500 µg/ml).

Sprutorna inuti injektionspennan är gjorda av glas, typ I, med nålar av rostfritt stål, mått 27. Den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns en bipacksedel i kartongen med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Nespo (SureClick) förfylld injektionspenna ger hela dosen för varje styrka.

Nespo är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos per injektionspenna. Varje injektionspenna får bara användas en gång. Eventuellt kvarvarande läkemedel i den förfyllda injektionspennan ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescenta ska injiceras. Får ej skakas. Låt den förfyllda injektionspennan ligga tills den uppnår rumstemperatur innan injektionen ges.

Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/056 1-pack
EU/1/01/184/068 4-pack

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/juni/2001
Datum för senaste förnyade godkännande: 19 Maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
http://www.emea.europa.eu/
http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Amgen Inc.
Building 7
One Dompé Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799
USA

Amgen Inc.
4000 Nelson Road
Longmont, CO 80503
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederländerna

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Biverkningsbevakningssystem

Innehavaren av godkännande för försäljning måste säkerställa att systemet för biverkningsbevakning, enligt beskrivning i version 3.0 i modul 1.8.1 i ansökan om godkännande för försäljning, har upprättats och fungerar innan och medan produkten finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning åtar sig att utföra de studier och de ytterligare aktiviteter som anges i farmakovigilansplanen, i enlighet med version 1 (20 april 2007) av riskhanteringsplanen, som presenteras i modul 1.8.2 i ansökan om godkännande för försäljning, samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som godkänns av CHMP.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Så som föreskrivs i CHMP:s riktlinjer för riskhanteringssystem för humanläkemedel ska den uppdaterade riskhanteringsplanen inges samtidigt med nästkommande periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- vid mottagandet av ny information som kan påverka gällande säkerhetsspecifikation, farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder
- inom 60 dagar från det att en viktig (farmakovigilans- eller riskminimerings-) milstolpe har nåtts
- på EMEA:s begäran.

Periodiska säkerhetsrapporter

En särskild periodisk säkerhetsrapport som avser barnpatienter ska inlämnas till tillsynsmyndigheterna var 6:e månad under de 2 första åren efter godkännandet av den utökade pediatriska indikationen för NESPO i samband med kronisk njursvikt.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 10 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,4 ml förfylld spruta innehåller 10 mikrogram darbepoetin alfa (25 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/001 1-pack
EU/1/01/184/002 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 10 mikrogram injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,4 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 10 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,4 ml förfylld spruta innehåller 10 mikrogram darbepoetin alfa (25 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/033

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 10 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,375 ml förfylld spruta innehåller 15 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/003 1-pack
EU/1/01/184/004 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 15 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,375 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,375 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,375 ml förfylld spruta innehåller 15 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/034

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 15 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,375 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml förfylld spruta innehåller 20 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/005 1-pack
EU/1/01/184/006 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 20 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,5 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml förfylld spruta innehåller 20 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/035

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 20 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 30 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,3 ml förfylld spruta innehåller 30 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/007 1-pack
EU/1/01/184/008 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 30 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,3 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,3 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 30 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,3 ml förfylld spruta innehåller 30 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/036

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 30 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,3 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,4 ml förfylld spruta innehåller 40 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/009 1-pack
EU/1/01/184/010 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTPUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 40 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,4 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,4 ml förfylld spruta innehåller 40 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/037

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 40 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 50 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml förfylld spruta innehåller 50 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/011 1-pack
EU/1/01/184/012 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 50 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,5 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 50 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml förfylld spruta innehåller 50 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/038

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 50 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,3 ml förfylld spruta innehåller 60 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/013 1-pack
EU/1/01/184/014 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 60 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,3 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,3 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,3 ml förfylld spruta innehåller 60 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/039

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 60 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,3 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 80 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,4 ml förfylld spruta innehåller 80 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/015 1-pack
EU/1/01/184/016 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 80 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,4 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 80 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,4 ml förfylld spruta innehåller 80 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/040

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 80 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 100 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml förfylld spruta innehåller 100 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/017 1-pack
EU/1/01/184/018 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 100 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,5 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 100 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml förfylld spruta innehåller 100 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/041

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 100 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 130 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,65 ml förfylld spruta innehåller 130 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/069 1-pack
EU/1/01/184/070 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 130 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,65 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,65 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 130 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,65 ml förfylld spruta innehåller 130 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/071

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 130 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,65 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 150 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,3 ml förfylld spruta innehåller 150 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/019 1-pack
EU/1/01/184/020 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 150 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,3 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,3 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 150 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,3 ml förfylld spruta innehåller 150 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/042

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTPUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 150 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,3 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 300 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,6 ml förfylld spruta innehåller 300 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/021 1-pack
EU/1/01/184/022 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 300 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
0,6 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,6 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 300 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,6 ml förfylld spruta innehåller 300 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/043

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 300 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,6 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 500 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 1 ml förfylld spruta innehåller 500 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk
4 förfyllda sprutor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/031 1-pack
EU/1/01/184/032 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 500 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

IV/SC
1 ml

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 500 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 1 ml förfylld spruta innehåller 500 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 förfylld spruta för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/044

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT FÖRFYLLD SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 500 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 1 ml injektionsflaska innehåller 15 mikrogram darbepoetin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 injektionsflaska för engångsbruk
4 injektionsflaskor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/023 1-pack
EU/1/01/184/024 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 15 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 25 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 1 ml injektionsflaska innehåller 25 mikrogram darbepoetin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 injektionsflaska för engångsbruk
4 injektionsflaskor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/025 1-pack
EU/1/01/184/026 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 25 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 1 ml injektionsflaska innehåller 40 mikrogram darbepoetin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 injektionsflaska för engångsbruk
4 injektionsflaskor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/027 1-pack
EU/1/01/184/028 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 40 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 1 ml injektionsflaska innehåller 60 mikrogram darbepoetin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 injektionsflaska för engångsbruk
4 injektionsflaskor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/029 1-pack
EU/1/01/184/030 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 60 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 10 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,4 ml förfylld injektionspenna innehåller 10 mikrogram darbepoetin alfa (25 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/045 1-pack
EU/1/01/184/057 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 10 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,375 ml förfylld injektionspenna innehåller 15 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/046 1-pack
EU/1/01/184/058 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 15 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,375 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml förfylld injektionspenna innehåller 20 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/047 1-pack
EU/1/01/184/059 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 20 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 30 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,3 ml förfylld injektionspenna innehåller 30 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/048 1-pack
EU/1/01/184/060 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 30 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,3 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,4 ml förfylld injektionspenna innehåller 40 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/049 1-pack
EU/1/01/184/061 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 40 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 50 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml förfylld injektionspenna innehåller 50 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/050 1-pack
EU/1/01/184/062 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 50 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,3 ml förfylld injektionspenna innehåller 60 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/051 1-pack
EU/1/01/184/063 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 60 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,3 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 80 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,4 ml förfylld injektionspenna innehåller 80 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/052 1-pack
EU/1/01/184/064 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 80 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 100 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml förfylld injektionspenna innehåller 100 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/053 1-pack
EU/1/01/184/065 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 100 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 130 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,65 ml förfylld injektionspenna innehåller 130 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/072 1-pack
EU/1/01/184/073 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT TILL FÖREFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 130 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,65 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 150 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,3 ml förfylld injektionspenna innehåller 150 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/054 1-pack
EU/1/01/184/066 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 150 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,3 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 300 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,6 ml förfylld injektionspenna innehåller 300 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/055 1-pack
EU/1/01/184/067 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 300 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,6 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGAR
KARTONG TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nespo 500 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Darbepoetin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 1 ml förfylld injektionspenna innehåller 500 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

SureClick x 1
1 förfylld injektionspenna för engångsbruk
Denna kartong med 1 förfylld injektionspenna ingår i en förpackning med 4 injektionspennor
SureClick x 4
4 förfyllda injektionspennor för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/184/056 1-pack
EU/1/01/184/068 4-pack

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT TILL FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nespo 500 µg injektionsvätska
Darbepoetin alfa
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

Dompé Biotec S.p.A.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Nespo 10 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 30 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 50 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 80 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 100 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 130 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 150 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 300 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nespo 500 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
darbepoetin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.

Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, sköterska eller apotekspersonal.

Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare, sköterska eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Nespo är och vad det används för
2. Innan du använder Nespo
3. Hur du använder Nespo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nespo ska förvaras
6. Övriga upplysningar
7. Instruktioner för injektion med Nespo förfylld spruta

1. VAD NESPO ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Din läkare har ordinerat Nespo (ett medel mot blodbrist, anemi) för behandling av din anemi. Anemi innebär att ditt blod inte innehåller tillräckligt många röda blodkroppar vilket kan ge upphov till symtom som trötthet, svaghet och andnöd.

Nespo verkar på exakt samma sätt som det naturliga hormonet erytropoietin. Erytropoietin tillverkas i dina njurar och stimulerar benmärgen att tillverka fler röda blodkroppar. Den aktiva substansen i Nespo är darbepoetin alfa som tillverkas med hjälp av genteknologi i äggceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

Om du har kronisk njursvikt

Nespo används till att behandla symtomgivande anemi vid kronisk njursvikt hos vuxna och barn. Vid njursvikt producerar njurarna inte tillräcklig mängd av det naturliga hormonet erytropoietin vilket i många fall kan orsaka anemi.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Eftersom det tar lite tid för kroppen att producera fler röda blodkroppar, kommer det att dröja cirka fyra veckor innan du märker någon effekt. Anemibehandlingen med Nespo kommer inte att påverkas av dina normala dialysrutiner.

Om du får behandling med kemoterapi

Nespo används för att behandla symtomgivande blodbrist hos vuxna patienter med vissa cancersjukdomar som behandlas med kemoterapi.

En av de vanligaste biverkningarna av kemoterapi är att det hindrar benmärgen från att tillverka tillräckligt med blodkroppar. Till att börja med verkar bara vita blodkroppar påverkas. Det beror på att röda blodkroppar har en mycket längre livslängd i det cirkulerande blodet. Mot slutet av din behandling med kemoterapi, speciellt om du har fått mycket kemoterapi, kan ditt blodvärde för röda blodkroppar minska vilket innebär att du får blodbrist.

2. INNAN DU ANVÄNDER NESPO

ANVÄND INTE Nespo:

- om du har fått diagnosen högt blodtryck som inte är under kontroll med läkemedel ordinerade av din läkare, eller
- om du är allergisk mot Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO eller mot något av övriga innehållsämnen i Nespo.

Var särskilt försiktig med Nespo

Du ska informera din läkare om du har **lidit** eller **nu lider av:**

- högt blodtryck som är under kontroll med läkemedel ordinerade av din läkare,
- sicklecellanemi,
- epileptiska anfall,
- kramptillstånd (krampanfall),
- leversjukdom,
- betydelsefull avsaknad av behandlingssvar på läkemedel som används vid anemibehandling eller
- latexallergi (den förfyllda sprutans nålskydd innehåller ett latexderivat).

Särskilda varningar

- Om du har symtom som omfattar onormal trötthet och brist på energi kan det betyda att du har anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA), vilket har rapporterats vid behandling. PRCA innebär att kroppen har upphört med eller minskat produktionen av röda blodkroppar som leder till allvarlig anemi. Om du känner av dessa symtom, ska du kontakta din läkare som bestämmer vilka åtgärder som är bäst för att behandla din anemi.
- Din läkare ska försöka hålla ditt hemoglobinvärde mellan 10 och 12 g/dl.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- Om du har kronisk njursvikt finns en ökad risk för allvarliga problem med hjärtat eller blodkärlen (kardiovaskulära händelser) om ditt hemoglobinvärde är för högt.

- Om du har cancer bör du känna till att Nespo kan fungera som en tillväxtfaktor för blodceller som i vissa fall kan ha en negativ effekt på din cancer. Beroende på din individuella situation kan en blodtransfusion vara att föredra. Diskutera detta med din läkare.

- Missbruk hos friska personer kan leda till livshotande problem med hjärtat eller blodkärlen.

Användning av andra läkemedel

Ciklosporin och takrolimus påverkas av antalet röda blodkroppar i ditt blod. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Nespo med mat och dryck

Mat och dryck påverkar inte Nespo.

Graviditet och amning

Nespo har inte prövats av gravida kvinnor. Det är viktigt att du meddelar din läkare om du:

- är gravid,

- tror att du kan vara gravid, eller

- planerar att bli gravid.

Det är inte känt om darbepoetin alfa utsöndras i bröstmjölk. Du måste sluta amma om du använder Nespo.

Körförmåga och användning av maskiner

Nespo bör inte påverka körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

3. HUR DU ANVÄNDER NESPO

Efter kontroll av dina blodvärden har din läkare beslutat att du behöver Nespo eftersom din hemoglobinnivå är 10 g/dl eller lägre. För att upprätthålla din hemoglobinnivå mellan 10 och 12 g/dl kommer din läkare att tala om hur mycket och hur ofta du måste använda Nespo. Detta kan variera beroende på om du är vuxen eller barn.

Att injicera Nespo själv

Din läkare kan besluta att det bästa för dig är att du själv eller en vårdare injicerar Nespo. Läkaren, sköterskan eller apotekspersonalen kommer att visa dig hur du ger dig själv en injektion med den förfyllda sprutan. Försök inte att själv injicera om du inte fått anvisningar om hur du ska göra. **Du ska aldrig själv injicera Nespo i en ven.**

Om du har kronisk njursvikt

Nespo ges som en injektion, antingen en gång i veckan, en gång varannan vecka eller en gång i månaden, antingen under huden (subkutant), eller i en ven (intravenöst).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

För att korrigera din anemi kommer din startdos Nespo per kilo kroppsvikt att vara antingen:
- 0,75 mikrogram en gång varannan vecka eller
- 0,45 mikrogram en gång per vecka

Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att mäta hur din anemi svarar på behandlingen och kan justera din dos en gång var fjärde vecka om det är nödvändigt.

När din anemi är korrigerad kommer din läkare att regelbundet fortsätta att kontrollera dina blodvärden och din dos kan justeras ytterligare för att bibehålla långsiktig kontroll av din anemi. Din läkare informerar dig om din dos förändras.

Ditt blodtryck kommer också att kontrolleras regelbundet, särskilt i början av behandlingen.

I vissa fall kan din läkare rekommendera att du tar järntillskott.

Din läkare kan besluta att ändra administreringssätt (antingen under huden eller i en ven). Om detta förändras kommer du att starta med samma dos som du har fått tidigare och läkaren kommer att ta blodprov för att försäkra sig om att du fortfarande får korrekt behandling av anemin.

Om din läkare beslutat att ändra din behandling från r-HuEPO (erytropoietin framställt med genteknologi) till Nespo, kommer din läkare att välja om du ska få din injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Injektionssättet är detsamma som med r-HuEPO men din läkare kommer att tala om för dig hur mycket du ska ta och när och kan vid behov justera dosen.

Om du får behandling med kemoterapi

Nespo ges som en injektion, antingen en gång i veckan eller en gång var tredje vecka under huden.

För att korrigera din anemi kommer din startdos att vara
- 500 mikrogram en gång var tredje vecka (6,75 mikrogram Nespo per kilo kroppsvikt) eller
- 2,25 mikrogram (en gång per vecka) Nespo per kilo kroppsvikt.

Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att mäta hur din anemi svarar på behandlingen och kan justera din dos om det är nödvändigt. Din behandling kommer att fortsätta till ungefär 4 veckor efter avslutad behandling med kemoterapi. Din läkare kommer att tala om för dig när du ska sluta ta Nespo.

I vissa fall kan din läkare rekommendera att du tar järntillskott.

Om du har använt för stor mängd av Nespo

Det är inte troligt att du får några allvarliga problem om du skulle råka ta mer Nespo än du behöver, men om detta händer ska du kontakta din läkare, sköterska eller farmaceut. Om du känner dig dålig på något sätt ska du omedelbart kontakta läkaren, sköterskan eller farmaceuten.

Om du har glömt att använda Nespo

Om du har glömt en dos Nespo, ska du kontakta din läkare för att höra efter när du kan injicera nästa dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Nespo orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

En del patienter som tar Nespo har upplevt följande biverkningar:

Mycket vanliga (drabbar fler än 10 av 100 personer)

- Högt blodtryck (hypertoni)
- Vätskeansamling (ödem)

Vanliga (drabbar fler än 1 av 100 personer)

- Blodpropp (trombos)
- Smärta vid injektionsstället
- Hudutslag och/eller hudrodnad

Sällsynta (drabbar fler än 1 av 10 000 personer)

Allvarliga allergiska reaktioner som kan innefatta:
- Plötsliga livshotande allergiska reaktioner (anafylaxi)
- Svullnad i ansikte, läppar, mun, tunga eller hals som kan orsaka svårigheter att svälja eller andas (angioödem)
- Andfåddhet (dyspné)
- Hudutslag
- Nässelfeber (urticaria)

Mycket sällsynta (drabbar färre än 1 av 10 000 personer)

- Anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) – (anemi, onormal trötthet, energibrist)

Kramper (kramper och anfall) har rapporterats hos patienter behandlade med Nespo.

Om du har något av dessa symtom eller märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare, sköterska eller apotekspersonal.

5. HUR NESPO SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn. Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas. Du ska inte använda Nespo om du tror att det har varit fryst.

När du tagit ut Nespo ur kylskåpet och låtit det ligga i rumstemperatur i cirka 30 minuter för att du ska använda det måste det antingen användas inom sju dagar eller kastas.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nespo tillhandahålls i en förfylld spruta som innehåller 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 eller 500 mikrogram av den aktiva substansen darbepoetin alfa.

Nespo innehåller också natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Nespo är en klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning. Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar, ska den inte användas.

Nespo tillhandahålls i förpackningar med 1 eller 4 förfyllda sprutor (eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras). Sprutorna tillhandahålls antingen i blister (1 eller 4 sprutor) eller utan blisterförpackning (1 spruta).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Tillverkare:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederländerna

Innehavare av godkännande för försäljning:
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

Ytterligare information

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning .

Denna bipacksedel godkändes senast.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida http://www.emea.europa.eu/

---

7. INSTRUKTIONER FÖR INJEKTION MED NESPO FÖRFYLLD INJEKTIONSSPRUTA

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Nespo. Det är viktigt att du inte försöker att ge dig själv en injektion om inte läkaren, sköterskan eller farmaceuten har givit dig särskilda anvisningar om detta. Om du har några frågor ska du vända dig till läkaren, sköterskan eller farmaceuten för att få hjälp.

Hur använder du eller den som ger dig injektionen Nespo förfylld spruta?

Din läkare har ordinerat Nespo för injektion alldeles under huden. Läkaren, sköterskan eller farmaceuten kommer att tala om hur mycket Nespo du behöver och hur ofta det ska injiceras.

Utrustning

Om du ska ge dig själv en injektion behöver du följande utrustning:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

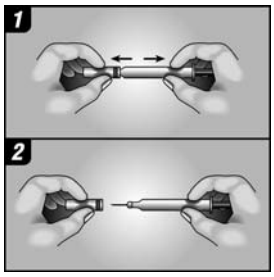
- en ny Nespo förfylld spruta,
- spritkompresser eller liknande.

Vad ska jag göra innan jag ger mig själv en injektion med Nespo alldeles under huden?

1. Ta ut den förfyllda sprutan med Nespo ur kylskåpet. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i rumstemperatur i cirka 30 minuter. Nespo ska inte värmas på något annat sätt (till exempel i mikrovågsugnen eller i varmt vatten). Utsätt inte heller den förfyllda injektionssprutan för direkt solljus.
2. Skaka inte den förfyllda sprutan.
3. Ta **inte** bort nålskyddet förrän du är klar att injicera.
4. Kontrollera att den innehåller den dos som din läkare har ordinerat.
5. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (EXP.:). Använd den inte om utgångsdatum är passerat dvs. den sista dagen i angiven månad.
6. Se efter hur Nespo ser ut. Vätskan ska vara klar, färglös eller svagt pärlskimrande. Om den är grumlig eller innehåller partiklar ska du inte använda den.
7. **Tvätta händerna noggrant.**
8. Sätt dig på en bekväm plats med god belysning och se till att du har allt du behöver inom räckhåll.

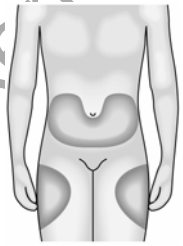
Hur förbereder jag min Nespo injektion?

Innan du injicerar Nespo måste du göra följande förberedelser:



1. Undvik att böja nålen genom att varsamt dra av skyddet från nålen utan att vrida, som visas i bild 1 och bild 2.
2. Rör inte nålen och tryck inte på kolven.
3. Du kan eventuellt lägga märke till en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte avlägsna luftbubblan innan injektion. Injektion av vätskan med luftbubblan är ofarligt.
4. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Var ska jag ta injektionen?



När du injicerar själv är de bästa injektionsställena högst upp på låren eller på buken. Om någon annan ger dig injektionen, kan han eller hon också använda baksidan på dina armar.

Du kan byta injektionsställe om du märker att området är rött eller ömt.

Hur ger jag mig själv injektionen?

1. Desinficera huden med en spritkompress och nyp ihop huden (utan att klämma ihop den) mellan tummen och pekfingret.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

2. Stick in hela nålen i huden som din sköterska eller läkare visat dig.

3. Dra lätt i kolven för att kontrollera att du inte har punkterat något blodkärl. Om du ser blod i sprutan drar du ut nålen och sticker in den på ett annat ställe.

4. Tryck på kolven med ett långsamt, konstant tryck medan du bevarar greppet om huden tills sprutan är tom.

5. Ta ut nålen och släpp huden.

6. Om det blöder från injektionsstället, torkar du bort blodet med en bomullstuss eller hushållspapper. Gnugga inte injektionsstället. Vid behov kan du täcka injektionsstället med ett plåster.

7. En spruta ska endast användas till en injektion. Använd inte Nespo som eventuellt blivit kvar i sprutan.

Kom ihåg: Om du har några problem ska du inte tveka att be läkaren eller sköterskan om hjälp och råd.

Omhändertagande av använda sprutor

- Sätt inte tillbaka nålskyddet på använda nålar eftersom du av misstag kan sticka dig själv
- Förvara använda sprutor utom syn- och räckhåll för barn.
- Den använda förfyllda sprutan ska kasseras enligt gällande anvisningar. Fråga på apoteket hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Nespo 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Nespo 25 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Nespo 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Nespo 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
darbepoetin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.

Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sköterska eller apotekspersonal.

Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare, sköterska eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Nespo är och vad det används för
2. Innan du använder Nespo
3. Hur du använder Nespo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nespo ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD NESPO ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Din läkare har ordinerat Nespo (ett medel mot blodbrist, anemi) för behandling av din anemi. Anemi innebär att ditt blod inte innehåller tillräckligt många röda blodkroppar vilket kan ge upphov till symptom som trötthet, svaghet och andnöd.

Nespo verkar på exakt samma sätt som det naturliga hormonet erytropoietin. Erytropoietin tillverkas i dina njurar och stimulerar benmärgen att tillverka fler röda blodkroppar. Den aktiva substansen i Nespo är darbepoetin alfa som tillverkas med hjälp av genteknologi i äggceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

Om du har kronisk njursvikt.

Nespo används till att behandla symtomgivande anemi vid kronisk njursvikt hos vuxna och barn.

Vid njursvikt producerar njurarna inte tillräcklig mängd av det naturliga hormonet erytropoietin vilket i många fall kan orsaka anemi.

Eftersom det tar lite tid för kroppen att producera fler röda blodkroppar, kommer det att dröja cirka fyra veckor innan du märker någon effekt. Anemibehandlingen med Nespo kommer inte att påverkas av dina normala dialysrutiner.

Om du får behandling med kemoterapi

Nespo används för att behandla symtomgivande blodbrist hos vuxna patienter med vissa cancersjukdomar som behandlas med kemoterapi.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

En av de vanligaste biverkningarna av kemoterapi är att det hindrar benmärgen från att tillverka tillräckligt med blodkroppar. Till att börja med verkar bara vita blodkroppar påverkas. Det beror på att röda blodkroppar har en mycket längre livslängd i det cirkulerande blodet. Mot slutet av din behandling med kemoterapi, speciellt om du har fått mycket kemoterapi, kan ditt blodvärde för röda blodkroppar minska vilket innebär att du får blodbrist.

2. INNAN DU ANVÄNDER NESPO

ANVÄND INTE Nespo:

- om du har fått diagnosen högt blodtryck som inte är under kontroll med läkemedel ordinerade av din läkare, eller
- om du är allergisk mot Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO eller mot något av övriga innehållsämnen i Nespo.

Var särskilt försiktig med Nespo

Du ska informera din läkare om du har **lidit** eller **nu lider av**:

- högt blodtryck som är under kontroll med läkemedel ordinerade av din läkare,
- sicklecellanemi,
- epileptiska anfall,
- kramptillstånd (anfall),
- leversjukdom, eller
- betydelsefull avsaknad av behandlingssvar på läkemedel som används vid anemibehandling.

Särskilda varningar

- Om du har symtom som omfattar onormal trötthet och brist på energi kan det betyda att du har anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA), vilket har rapporterats vid behandling. PRCA innebär att kroppen har upphört med eller minskat produktionen av röda blodkroppar som leder till allvarlig anemi. Om du känner av dessa symtom, ska du kontakta din läkare som bestämmer vilka åtgärder som är bäst för att behandla din anemi.
- Din läkare ska försöka hålla ditt hemoglobinvärde mellan 10 och 12 g/dl.
- Om du har kronisk njursvikt finns en ökad risk för allvarliga problem med hjärtat eller blodkärlen (kardiovaskulära händelser) om ditt hemoglobinvärde är för högt.
- Om du har cancer bör du känna till att Nespo kan fungera som en tillväxtfaktor för blodceller som i vissa fall kan ha en negativ effekt på din cancer. Beroende på din individuella situation kan en blodtransfusion vara att föredra. Diskutera detta med din läkare.
- Missbruk hos friska personer kan leda till livshotande problem med hjärtat eller blodkärlen.

Användning av andra läkemedel

Ciklosporin och takrolimus påverkas av antalet röda blodkroppar i ditt blod. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Nespo med mat och dryck

Mat och dryck påverkar inte Nespo.

Graviditet och amning

Nespo har inte prövats av gravida kvinnor. Det är viktigt att du meddelar din läkare om du:

- är gravid,
- tror att du kan vara gravid, eller
- planerar att bli gravid.

Det är inte känt om darbepoetin alfa utsöndras i bröstmjölk. Du måste sluta amma om du använder Nespo.

Körförmåga och användning av maskiner

Nespo bör inte påverka körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

3. HUR DU ANVÄNDER NESPO

Efter kontroll av dina blodvärden har din läkare beslutat att du behöver Nespo eftersom din hemoglobinnivå är 10 g/dl eller lägre. För att upprätthålla din hemoglobinnivå mellan 10 och 12 g/dl kommer din läkare att tala om hur mycket och hur ofta du måste ta Nespo. Detta kan variera beroende på om du är vuxen eller barn.

Om du har kronisk njursvikt

Nespo ges som en injektion, antingen en gång i veckan, en gång varannan vecka eller en gång i månaden, antingen under huden (subkutant), eller i en ven (intravenöst).

För att korrigera din anemi kommer din startdos Nespo per kilo kroppsvikt att vara antingen:
- 0,75 mikrogram en gång varannan vecka eller
- 0,45 mikrogram en gång per vecka

Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att mäta hur din anemi svarar på behandlingen och kan justera din dos en gång var fjärde vecka om det är nödvändigt.

När din anemi är korrigerad kommer din läkare att regelbundet fortsätta att kontrollera dina blodvärden och din dos kan justeras ytterligare för att bibehålla långsiktig kontroll av din anemi. Din läkare informerar dig om din dos förändras.

Ditt blodtryck kommer också att kontrolleras regelbundet, särskilt i början av behandlingen.

I vissa fall kan din läkare rekommendera att du tar järntillskott.

Din läkare kan besluta att ändra administreringssätt (antingen under huden eller i en ven). Om detta förändras kommer du att starta med samma dos som du har fått tidigare och läkaren kommer att ta blodprov för att försäkra sig om att du fortfarande får korrekt behandling av anemin.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om din läkare beslutat att ändra din behandling från r-HuEPO (erytropoietin framställt med genteknologi) till Nespo, kommer din läkare att välja om du ska få din injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Injektionssättet är detsamma som med r-HuEPO men din läkare kommer att tala om för dig hur mycket du ska ta och när och kan vid behov justera dosen.

Om du får behandling med kemoterapi

Nespo ges som en injektion, antingen en gång i veckan eller en gång var tredje vecka under huden.

För att korrigera din anemi kommer din startdos att vara
- 500 microgram en gång var tredje vecka (6,75 mikrogram Nespo per kilo kroppsvikt) eller
- 2,25 mikrogram (en gång per vecka) Nespo per kilo kroppsvikt.

Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att mäta hur din anemi svarar på behandlingen och kan justera din dos om det är nödvändigt. Din behandling kommer att fortsätta till ungefär 4 veckor efter avslutad behandling med kemoterapi. Din läkare kommer att tala om för dig när du ska sluta ta Nespo.

I vissa fall kan din läkare rekommendera att du tar järntillskott.

Om du har använt för stor mängd av Nespo

Det är inte troligt att du får några allvarliga problem om du skulle råka ta mer Nespo än du behöver, men om detta händer ska du kontakta din läkare, sköterska eller farmaceut. Om du känner dig dålig på något sätt ska du omedelbart kontakta läkaren, sköterskan eller farmaceuten.

Om du har glömt att använda Nespo

Om du har glömt en dos Nespo, ska du kontakta din läkare för att höra efter när du kan injicera nästa dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Nespo orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

En del patienter som tar Nespo har upplevt följande biverkningar:

Mycket vanliga (drabbar fler än 10 av 100 personer)

- Högt blodtryck (hypertoni)
- Vätskeansamling (ödem)

Vanliga (drabbar fler än 1 av 100 personer)

- Blodpropp (trombos)
- Smärta vid injektionsstället
- Hudutslag och/eller hudrodnad

Sällsynta (drabbar fler än 1 av 10 000 personer)

Allvarliga allergiska reaktioner som kan innefatta:
- Plötsliga livshotande allergiska reaktioner (anafylaxi)
- Svullnad i ansikte, läppar, mun, tunga eller hals som kan orsaka svårigheter att svälja eller andas (angioödem)

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- Andfåddhet (dyspné)
- Hudutslag
- Nässelfeber (urticaria)

Mycket sällsynta (drabbar färre än 1 av 10 000 personer)

- Anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) – (anemi, onormal trötthet, energibrist)

Kramper (kramper och anfall) har rapporterats hos patienter behandlade med Nespo.

Om du har något av dessa symtom eller märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare, sköterska eller apotekspersonal.

5. HUR NESPO SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn. Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas. Du ska inte använda Nespo om du tror att det har varit fryst.

När du tagit ut Nespo ur kylskåpet och låtit det ligga i rumstemperatur i cirka 30 minuter för att du ska använda det måste det antingen användas inom sju dagar eller kastas.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Nespo tillhandahålls i en injektionsflaska som innehåller 15, 25, 40 eller 60 mikrogram av den aktiva substansen darbepoetin alfa.

Nespo innehåller också natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Nespo är en klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning. Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar, ska den inte användas.

Nespo tillhandahålls i förpackningar med 1 eller 4 injektionsflaskor (eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Tillverkare:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederländerna

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Innehavare av godkännande för försäljning:
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

Ytterligare information

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning .

Denna bipacksedel godkändes senast .

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida http://www.emea.europa.eu/

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Nespo 10 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 30 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 50 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 80 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 100 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 130 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 150 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 300 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
Nespo 500 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)
darbepoetin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.

Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sköterska eller apotekspersonal.

Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare, sköterska eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Nespo är och vad det används för
2. Innan du använder Nespo
3. Hur du använder Nespo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nespo ska förvaras
6. Övriga upplysningar
7. Instruktioner för injektion med Nespo förfylld injektionspenna

1. VAD NESPO ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Din läkare har ordinerat Nespo (ett medel mot blodbrist, anemi) för behandling av din anemi. Anemi innebär att ditt blod inte innehåller tillräckligt många röda blodkroppar vilket kan ge upphov till symptom som trötthet, svaghet och andnöd.

Nespo verkar på exakt samma sätt som det naturliga hormonet erytropoietin. Erytropoietin tillverkas i dina njurar och stimulerar benmärgen att tillverka fler röda blodkroppar. Den aktiva substansen i Nespo är darbepoetin alfa som tillverkas med hjälp av genteknologi i äggceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

Om du har kronisk njursvikt

Nespo används till att behandla symtomgivande anemi vid kronisk njursvikt hos vuxna och barn. Vid njursvikt producerar njurarna inte tillräcklig mängd av det naturliga hormonet erytropoietin vilket i många fall kan orsaka anemi.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Eftersom det tar lite tid för kroppen att producera fler röda blodkroppar, kommer det att dröja cirka fyra veckor innan du märker någon effekt. Anemibehandlingen med Nespo kommer inte att påverkas av dina normala dialysrutiner.

Om du får behandling med kemoterapi

Nespo används för att behandla symtomgivande blodbrist hos vuxna patienter med vissa cancersjukdomar som behandlas med kemoterapi.

En av de vanligaste biverkningarna av kemoterapi är att det hindrar benmärgen från att tillverka tillräckligt med blodkroppar. Till att börja med verkar bara vita blodkroppar påverkas. Det beror på att röda blodkroppar har en mycket längre livslängd i det cirkulerande blodet. Mot slutet av din behandling med kemoterapi, speciellt om du har fått mycket kemoterapi, kan ditt blodvärde för röda blodkroppar minska vilket innebär att du får blodbrist.

2. INNAN DU ANVÄNDER NESPO

ANVÄND INTE Nespo:

- om du har fått diagnosen högt blodtryck som inte är under kontroll med läkemedel ordinerade av din läkare, eller
- om du är allergisk mot Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO eller mot något av övriga innehållsämnen i Nespo.

Var särskilt försiktig med Nespo

Du ska informera din läkare om du har **lidit** eller **nu lider av:**

- högt blodtryck som är under kontroll med läkemedel ordinerade av din läkare,
- sicklecellanemi,
- epileptiska anfall,
- kramptillstånd (anfall),
- leversjukdom,
- betydelsefull avsaknad av behandlingssvar på läkemedel som används vid anemibehandling, eller
- latexallergi (den förfyllda injektionspennans nålskydd innehåller ett latexderivat).

Särskilda varningar

- Om du har symtom som omfattar onormal trötthet och brist på energi kan det betyda att du har anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA), vilket har rapporterats vid behandling. PRCA innebär att kroppen har upphört med eller minskat produktionen av röda blodkroppar somleder till allvarlig anemi. Om du känner av dessa symtom, ska du kontakta din läkare som bestämmer vilka åtgärder som är bäst för att behandla din anemi.
- Din läkare ska försöka hålla ditt hemoglobinvärde mellan 10 och 12 g/dl.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- Om du har kronisk njursvikt finns en ökad risk för allvarliga problem med hjärtat eller blodkärlen (kardiovaskulära händelser) om ditt hemoglobinvärde är för högt.

- Om du har cancer bör du känna till att Nespo kan fungera som en tillväxtfaktor för blodceller som i vissa fall kan ha en negativ effekt på din cancer. Beroende på din individuella situation kan en blodtransfusion vara att föredra. Diskutera detta med din läkare.

- Missbruk hos friska personer kan leda till livshotande problem med hjärtat eller blodkärlen.

Användning av andra läkemedel

Ciklosporin och takrolimus påverkas av antalet röda blodkroppar i ditt blod. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Nespo med mat och dryck

Mat och dryck påverkar inte Nespo.

Graviditet och amning

Nespo har inte prövats av gravida kvinnor. Det är viktigt att du meddelar din läkare om du:

- är gravid,

- tror att du kan vara gravid, eller

- planerar att bli gravid.

Det är inte känt om darbepoetin alfa utsöndras i bröstmjölk. Du måste sluta amma om du använder Nespo.

Körförmåga och användning av maskiner

Nespo bör inte påverka körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

3. HUR DU ANVÄNDER NESPO FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA (SURECLICK)

Efter kontroll av dina blodvärden har din läkare beslutat att du behöver Nespo eftersom din hemoglobinnivå är 10 g/dl eller lägre. Du ska få injektionen under huden (subkutant) och därför kan du använda Nespo förfylld injektionspenna. För att upprätthålla din hemoglobinnivå mellan 10 och 12 g/dl kommer din läkare att tala om hur mycket och hur ofta du ska använda Nespo. Detta kan variera beroende på om du är vuxen eller barn.

Att injicera Nespo själv

Din läkare har beslutat att den bästa metoden för dig, en sköterska eller vårdare att injicera Nespo är med Nespo förfylld injektionspenna. Läkaren, sköterskan eller apotekspersonalen kommer att visa dig hur du ger dig själv en injektion med den förfyllda injektionspennan. Försök inte att själv injicera om du inte fått anvisningar om hur du ska göra. **Du ska aldrig själv injicera Nespo i en ven. Den förfyllda injektionspennan är utformad så att den endast kan injiceras i området under huden.**

I slutet av denna bipacksedel finns anvisningar om hur den förfyllda injektionspennan används.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Om du har kronisk njursvikt

Nespo förfylld injektionspenna ges som en injektion, antingen en gång i veckan, en gång varannan vecka eller en gång i månaden.

För att korrigera din anemi kommer din startdos av Nespo per kilo kroppsvikt att vara antingen:
- 0,75 mikrogram en gång varannan vecka eller
- 0,45 mikrogram en gång per vecka

Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att mäta hur din anemi svarar på behandlingen och kan justera din dos en gång var fjärde vecka om det är nödvändigt.

När din anemi är korrigerad kommer din läkare att regelbundet fortsätta att kontrollera dina blodvärden och din dos kan justeras ytterligare för att bibehålla långsiktig kontroll av din anemi. Din läkare informerar dig om din dos förändras.

Ditt blodtryck kommer också att kontrolleras regelbundet, särskilt i början av behandlingen.

I vissa fall kan din läkare rekommendera att du tar järntillskott.

Din läkare kan besluta att ändra administreringssätt (från under huden till i en ven). Om detta förändras kommer du att starta med samma dos som du har fått tidigare och läkaren kommer att ta blodprov för att försäkra sig om att du fortfarande får korrekt behandling av anemin.

Om din läkare beslutat att ändra din behandling från r-HuEPO (erytropoietin framställt med genteknologi) till Nespo, kommer din läkare att välja om du ska få din injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Injektionssättet är detsamma som med r-HuEPO men din läkare kommer att tala om för dig hur mycket du ska ta och när och kan vid behov justera dosen.

Om du får behandling med kemoterapi

Nespo ges som en injektion, antingen en gång i veckan eller en gång var tredje vecka under huden.

För att korrigera din anemi kommer din startdos att vara
- 500 mikrogram en gång var tredje vecka (6,75 mikrogram Nespo per kilo kroppsvikt) eller
- 2,25 mikrogram (en gång per vecka) Nespo per kilo kroppsvikt.

Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att mäta hur din anemi svarar på behandlingen och kan justera din dos om det är nödvändigt. Din behandling kommer att fortsätta till ungefär 4 veckor efter avslutad behandling med kemoterapi. Din läkare kommer att tala om för dig när du ska sluta ta Nespo.

I vissa fall kan din läkare rekommendera att du tar järntillskott.

Om du har använt för stor mängd av Nespo

Det är inte troligt att du får några allvarliga problem om du skulle råka ta mer Nespo än du behöver, men om detta händer ska du kontakta din läkare, sköterska eller farmaceut. Om du känner dig dålig på något sätt ska du omedelbart kontakta läkaren, sköterskan eller farmaceuten.

Om du har glömt att använda Nespo

Om du har glömt en dos Nespo, ska du kontakta din läkare för att höra efter när du kan injicera nästa dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Nespo orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

En del patienter som tar Nespo har upplevt följande biverkningar:

Mycket vanliga (drabbar fler än 10 av 100 personer)

- Högt blodtryck (hypertoni)
- Vätskeansamling (ödem)

Vanliga (drabbar fler än 1 av 100 personer)

- Blodpropp (trombos)
- Smärta vid injektionsstället
- Hudutslag och/eller hudrodnad

Sällsynta (drabbar fler än 1 av 10 000 personer)

Allvarliga allergiska reaktioner som kan innefatta:
- Plötsliga livshotande allergiska reaktioner (anafylaxi)
- Svullnad i ansikte, läppar, mun, tunga eller hals som kan orsaka svårigheter att svälja eller andas (angioödem)
- Andfåddhet (dyspné)
- Hudutslag
- Nässelfeber (urticaria)

Mycket sällsynta (drabbar färre än 1 av 10 000 personer)

- Anti-erytropoietin antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) – (anemi, onormal trötthet, energibrist)

Kramper (kramper och anfall) har rapporterats hos patienter behandlade med Nespo.

Om du har något av dessa symtom eller märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare, sköterska eller apotekspersonal.

5. HUR NESPO SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn. Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas. Du ska inte använda Nespo om du tror att det har varit fryst.

När du tagit ut Nespo ur kylskåpet och låtit det ligga i rumstemperatur i cirka 30 minuter för att du ska använda det måste det antingen användas inom sju dagar eller kastas.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Nespo (SureClick) tillhandahålls i en förfylld injektionspenna som innehåller 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 eller 500 mikrogram av den aktiva substansen darbepoetin alfa.

Nespo innehåller också natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, natriumklorid, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Nespo är en klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning. Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar, ska den inte användas.

Nespo (SureClick) tillhandahålls i förpackningar med 1 eller 4 förfyllda injektionspennor (eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Tillverkare:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederländerna

Innehavare av godkännande för försäljning:
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

Ytterligare information

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel,kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning

Denna bipacksedel godkändes senast.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida http://www.emea.europa.eu/

---

7. INSTRUKTIONER FÖR INJEKTION MED NESPO FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

Detta avsnitt innehåller information om hur Nespo förfylld injektionspenna används. Det är viktigt att du inte försöker att ge dig själv en injektion om inte läkaren, sköterskan eller farmaceuten har givit dig särskilda anvisningar om detta. Om du har några frågor ska du vända dig till läkaren, sköterskan eller farmaceuten för att få hjälp.

Hur använder du eller den som ger dig injektionen den förfyllda injektionspennan med Nespo?

Din läkare har ordinerat en Nespo injektion alldeles under huden. Läkaren, sköterskan eller farmaceuten kommer att tala om hur mycket Nespo du behöver och hur ofta det ska injiceras. Varje förfylld injektionspenna får bara användas för en injektion.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Utrustning

Om du ska ge dig själv en injektion behöver du följande utrustning:

- en ny Nespo förfylld injektionspenna,
- spritkompresser eller liknande.

Förberedelser för en injektion med Nespo

1. Ta ut den förfyllda injektionspennan med Nespo ur kylskåpet. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur i cirka 30 minuter. Nespo ska inte värmas på något annat sätt (till exempel i mikrovågsugnen eller i varmt vatten). Utsätt inte heller den förfyllda injektionspennan för direkt solljus.

2. Skaka inte den förfyllda injektionspennan.

3. **Ta inte** bort det grå nålskyddet från den förfyllda injektionspennan förrän du är klar att ta injektionen.

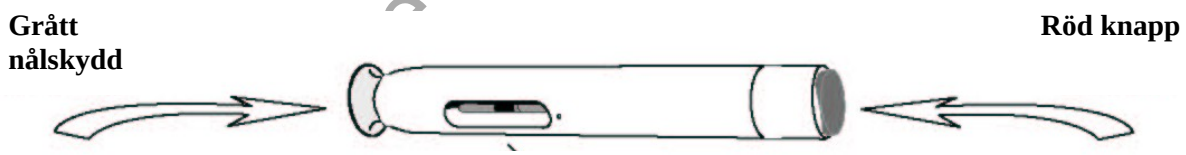
4. Kontrollera att den innehåller den dos som din läkare har ordinerat.

5. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda injektionspennans etikett (EXP.:). Använd den inte om utgångsdatum är passerat dvs. den sista dagen i angiven månad.

6. Se efter hur Nespo ser ut genom den förfyllda injektionspennans inspektionsfönster. Vätskan ska vara klar, färglös eller svagt pärlskimrande. Om den är grumlig eller innehåller partiklar ska du inte använda den.

7. **Tvätta händerna noggrant.**

8. Sätt dig på en bekväm plats med god belysning och se till att du har allt du behöver inom räckhåll.



7a. Att välja och förbereda ett injektionsställe

1. Välj ett injektionsställe

För att lyckas med injektionen måste du välja ett fast injektionsområde.

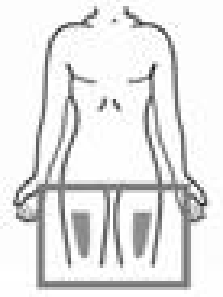
Vid injektion med Nespo förfylld injektionspenna rekommenderas övre delen av låret som injektionsställe.

Att byta injektionsställe:
Du kan byta injektionsställe efter varje injektion för att undvika ömhet på injektionsställe.

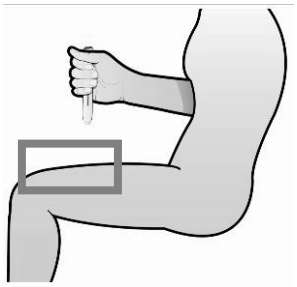
Injicera inte på områden där huden är öm, röd, hård eller har blåmärken. Undvik områden med ärr eller bristningar.

Läkemedel är inte längre godkänt för försäljning

2a. Instruktioner för rekommenderat injektionsställe

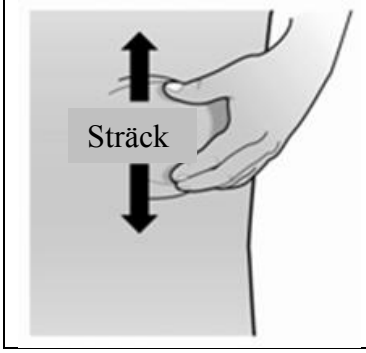


Lårets framsida är det injektionsställe som rekommenderas.



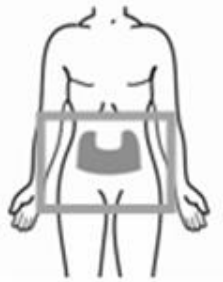
2b. Instruktioner för alternativa injektionsställen

När du tar injektionen på något annat ställe, är det särskilt viktigt att injektionsställets yta sträcks tillräckligt för att du ska lyckas med injektionen.

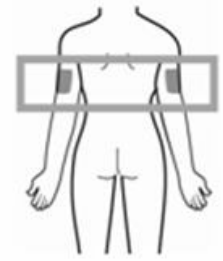


Sträckningsteknik

Kontrollera att huden under och runt den förfyllda injektionspennan är fast och spänd för att skapa ett tillräckligt motstånd för att helt dra tillbaka säkerhetshöljet och "låsa upp" pennan.



Du kan använda **buken**, med undantag för området 5 cm runt naveln. Vid injektion i buken bör du ligga ned på rygg och sträcka huden vid injektionsstället för att skapa en fast och spänd yta.



Om någon annan ger dig injektionen, kan han eller hon ge injektionen på **baksidan av armarna**. Vid injektion i armen bör huden sträckas för att skapa en fast och spänd yta.

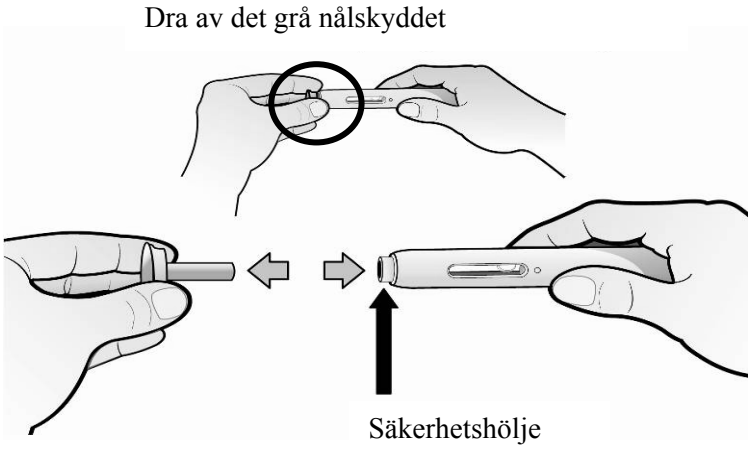
Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

3. Att förbereda injektionsstället

Förbered huden på det område där Nespo ska injiceras genom att torka av huden med en spritkompress. **Rör därefter inte huden innan du tar injektionen**.

7b. Att injicera Nespo med den förfyllda injektionspennan

1. Dra av det grå nålskyddet.

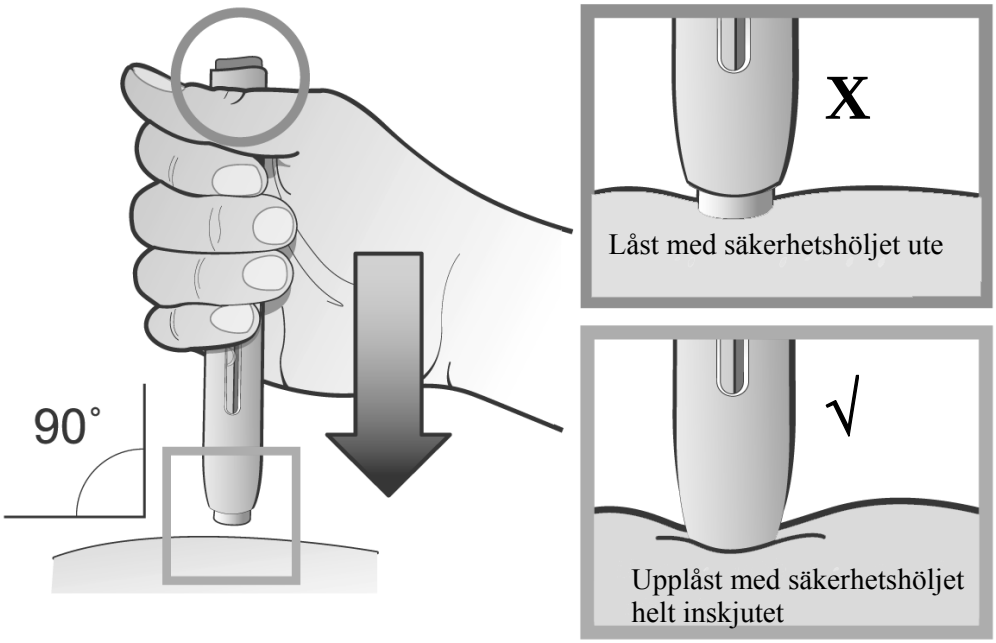


Vrid inte det grå nålskyddet.

Försök inte sätta tillbaka nålskyddet.

Dra det grå skyddet rakt ut.

2. Vidrör inte den röda knappen. Tryck den förfyllda injektionspennan mot huden för att låsa upp säkerhetshöljet.

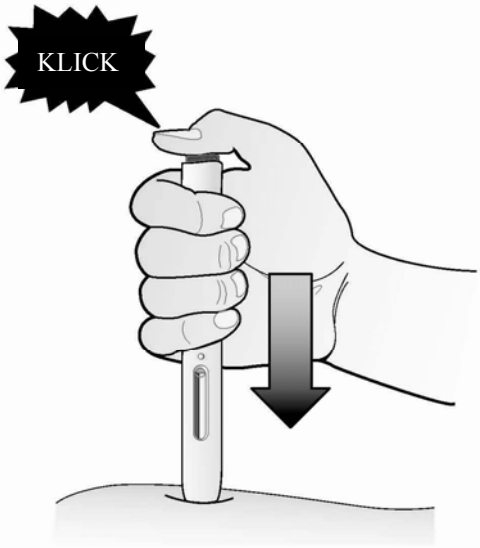


Tryck inte på den röda knappen förrän säkerhetshöljet är helt inskjutet.

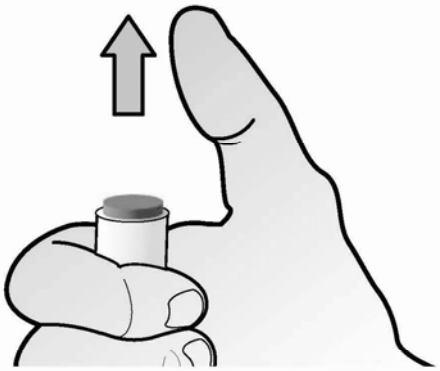
Tryck den förfyllda injektionspennan så hårt mot huden att säkerhetshöljet skjuts in helt och den röda knappen är upplåst.
Placera den förfyllda injektionspennan mot injektionsstället i en rät vinkel (90º).

Läkemedelsverket godkänt för behandling

3. Tryck ned och släpp den röda knappen.

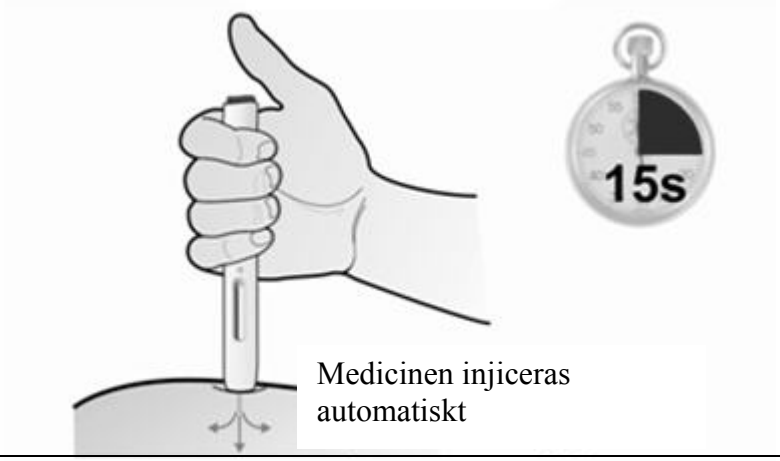


Släpp knappen



Behåll trycket mot huden under injektionen.

4. Räkna sakta till 15 sekunder för att avsluta injektionen.



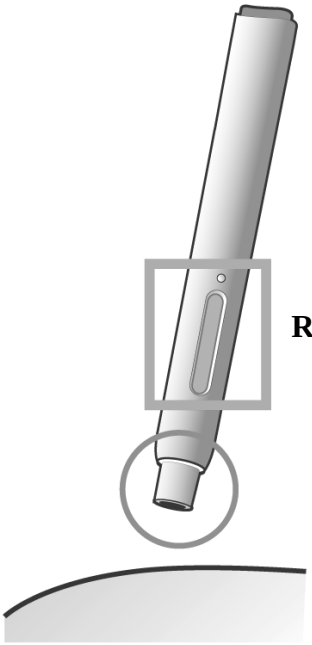
Medicinen injiceras automatiskt

Flytta inte den förfyllda injektionspennan under injektionen.

Vänta tills injektionen är avslutad innan du släpper trycket.
Du kan höra ett andra klickljud när den röda knappen åker tillbaka upp.

Läkemedel godkänt för försäljning

5. Kontrollera i fönstret att hela dosen har injicerats



Kontrollera att inspektionsfönstret blivit gult.
Om det inte är gult måste du kontakta läkare, sköterska eller apotekspersonal.

RÄTT!

Säkerthetshöljet ute efter användning

Om det blöder från injektionsstället, torkar du bort blodet med en bomullstuss eller hushållspapper. Gnugga inte injektionsstället. Vid behov kan du täcka injektionsstället med ett plåster.

Kom ihåg

Om du har några problem ska du inte tveka att be läkaren eller sköterskan om hjälp och råd.

Omhändertagande av använda förfyllda injektionspennor

- Nespo förfylld injektionspenna ska ALDRIG återanvändas
- På grund av säkerhetshöljet är det INTE lämpligt att sätta tillbaka det grå nålskyddet på den använda förfyllda injektionspennan.
- Den använda förfyllda injektionspennan ska kasseras enligt gällande anvisningar. Fråga på apoteket hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Ytterligare instruktioner som kan bifogas vid behov :

FRAMSIDA - Nespo startguide:

SVENSKA	Nespo SureClick förfylld injektionspenna – Läs bipacksedeln broschyr före användning			
	Rekommenderat ställe är framsidan på låret	**Alternativa ställen** är buken eller baksidan av överarmarna	**Sträck ut huden** på de alternativa injektionsställena Utsträckt injektionsställe måste vara fast och spänt	Se baksidan för injektionsanvisningar

BAKSIDA - Nespo startguide:

SVENSKA	(1) Dra av det grå nålskyddet ∅ Vrid inte det grå nålskyddet	(2) Vidrör inte den röda knappen. Tryck pennan mot huden för att låsa upp säkerhetshöljet. X Låst ✓ Upplåst	(3) Tryck ned och släpp den röda knappen . Klick Håll pennan upplåst mot huden	(4) Räkna sakta till 15 för att avsluta injektionen.	(5) Kontrollera fönstret ✓ Färdig när det är gult

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning