

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1 000 IU за доза 0,5 ml (2 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта (*epoetin delta*).

Епоетин делта се произвежда в човешките клетки (HT-1080) по технология на генно активиране.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен и подобен на вода.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дуперо е показан за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни пациенти. Може да се използва при пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Дуперо трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на анемия, свързана с ХБН.

Дозировката на Дуперо трябва да се адаптира индивидуално с цел да се поддържа нивото на хемоглобина в таргетните граници от 10 до 12 g/dL.

Симптомите на анемия и усложненията в резултат на това заболяване могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на протичането на заболяването и клиничното състояние на отделния пациент. Дуперо трябва да се прилага или подкожно, или интравенозно с цел повишаване нивото на хемоглобин до не повече от 12 g/dL (7,5 mmol/L). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не получават хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

Поради интраиндивидуална вариабилност, от време на време могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобин за даден пациент над и под желаното ниво. Варирането на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон на хемоглобиновите нива е от 10 g/dL (6,2 mmol/L) до 12g/dL (7,5mmol/L). Трябва да се избягва постоянно ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/L); насоките за съответно адаптиране на дозата в случаите, когато стойностите на хемоглобина, надвишават 12 g/dL (7,5mmol/L), са описани по-долу (вж. точка Контролиране на дозата по-долу).

Трябва да се избягва повишаване на хемоглобина с повече от 2 g/dL (1,25 mmol/L) в рамките на четириседмичен период. Ако се стигне до такова повишаване, дозата трябва да бъде съответно адаптирана.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани с цел да се осигури употребата на най-

ниската одобрена доза Дуперо за адекватен контрол на симптомите на анемия.

Контролиране на дозата

Началната доза е 50 IU/kg три пъти седмично, ако се прилага интравенозно. 50 IU/kg два пъти седмично, ако се прилага подкожно.

Може да не е необходимо да се използва еритропоетин през първите три месеца след началото на перитонеалната диализа, тъй като през този период често възниква увеличаване на хемоглобина.

Преди да се коригира дозировката, трябва да се остави достатъчно време за определяне на реакцията на пациента към дозирането на Дуперо. Поради времето, което е необходимо за еритропоеза, може да изтече интервал от приблизително 4 седмици между корекцията на дозата (начална доза, увеличение, намаление или прекратяване) и възникването на съществена промяна в нивото на хемоглобина. Следователно, адаптиране на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж месечно, освен ако няма клинични показания за това.

Дозата трябва да се намали с 25 % - 50% или лечението трябва да бъде временно преустановено и след това подновено с по-ниска доза, ако:

- хемоглобинът достигне ≥ 12 g/dl или
- темпът на увеличаване на хемоглобина е > 2 g/dl за някой 4-седмичен период.

Дозата трябва да се увеличи с 25 % - 50%, ако:

- хемоглобинът спадне < 10 g/dl и
- темпът на увеличаване на хемоглобина е под 0.7 g/dl за някой 4-седмичен период.

Приложение

Дуперо може да се прилага интравенозно или подкожно. Поставянето на подкожни инжекции от самия пациент може да се осъществява след обучение от медицински специалист.

Необходимата седмична доза Дуперо е по-ниска, когато Дуперо се прилага подкожно в сравнение с интравенозното приложение.

При подкожно инжектиране цялата дължина на иглата трябва да влезе перпендикулярно в кожната гънка, захваната между палеца и показалеца; кожата следва да се държи по този начин през цялото време на поставяне на инжекцията.

Изхвърлете спринцовката след еднократна употреба.

Специални популации

Дуперо не е показан за лечение на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти с хомозиготна сърповидноклетъчна анемия и бъбречна недостатъчност трябва, когато е възможно, да бъдат поддържани на обща концентрация на хемоглобина между 7 и 9 g/dl.

Опитът при деца е ограничен.

Поради ограничения опит, ефикасността и безопасността на Дуперо не може да бъде оценена при пациенти с увредена чернодробна функция.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържащата концентрация на хемоглобин не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобин, препоръчана в точка 4.2.

При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития при прилагане на стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) при ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не показват значителни ползи, които могат да бъдат отдадени на прилагането на епоетини в случаите, когато концентрацията на хемоглобин се повиши над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Хипертония

Повечето от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност страдат от хипертония. Пациентите, които са на терапия с Дуперо може да получат увеличение на кръвното налягане или влошаване на съществуваща хипертония.

Затова при пациенти, приемащи Дуперо, трябва да се положат специални грижи за следене и контролиране на кръвното налягане. Кръвното налягане трябва да се контролира адекватно преди и по време на терапия, за да се избегнат остри усложнения като хипертонична енцефалопатия и свързаните с нея усложнения (гърчове, мозъчен удар). В случай, че се появят такива реакции, те изискват незабавна намеса на лекар и спешна медицинска помощ. Особено внимание трябва да се обръща на внезапни, остри мигреноподобни главоболия като възможен предупредителен сигнал.

Повишеното кръвно налягане може да изисква терапия с антихипертензивни лекарства или увеличение на дозата на съществуващото антихипертензивно лечение. Освен това трябва да се обмисли и понижаване на прилаганата доза Дуперо. Ако стойностите на кръвното налягане остават високи, може да се наложи временно преустановяване на терапията с Дуперо.

След като се овладее хипертонията с помощта на по-интензивна терапия, лечението с Дуперо трябва да се поднови при намалена доза.

Оценка на съдържанието на желязо

По време на терапия с Дуперо може да се развие абсолютен или функционален недостиг на желязо. Това е най-честата причина за непълноценно реагиране на терапия с еритропоетин. Затова преди и по време на терапия с Дуперо следва да се изследват депата на пациента от желязо, включително насищането на трансферин и серумен феритин. Насищането на трансферин трябва да е поне 20 %, а феритина поне 100 ng/ml. Ако насищането на трансферин падне под 20 % или феритинът падне под 100 ng/ml, на пациентът трябва да бъде предписано желязо. На практика всички пациенти в крайна сметка се нуждаят от допълнително желязо, за да се увеличи или поддържа насищането на трансферин и феритина на нива, които ще могат адекватно да поддържат еритропоезата, стимулирана от Дуперо.

Анемията при епоетин-резистентни или хипореспонсивни пациенти, които не реагират при дози от 20 000 IU/седмица, следва да бъде изследвана, включително чрез насочване за консултация с хематолог.

При пациенти с достатъчно ниво на желязо, с неадекватна реакция към лечение с Дуперо, трябва да се оценят и третират следните състояния, ако е необходимо:

- Инфекция/възпаление
- Окултни кръвоизливи
- Хиперпаратироидизъм/*Osteitis fibrosa cystica*
- Интоксикация с алуминий
- Хемоглобинопатии като таласемия или сърповидноклетъчна анемия
- Дефицит на витамини, напр. дефицит на фолиева киселина или витамин Б12
- Хемолиза
- Злокачествени заболявания, включително множествена миелома и миелодиспластичен синдром
- Недохранване

Лабораторно наблюдение

Препоръчително е да се прави редовно пълна кръвна картина и определяне броя на тромбоцитите.

Нивото на хемоглобина трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници и бъде определена поддържащата доза. След всяка корекция на дозата хемоглобинът също трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници. След това нивото на хемоглобина следва да се проверява на редовни интервали.

Стойностите от биохимичните показатели на серума, включително креатинин и калий, трябва редовно да се проследяват по време на терапия с Дуперо.

Други

Макар да не са били наблюдавани при Дуперо, тъй като при употребата на еритропоетин има риск от настъпване на анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под медицинско наблюдение.

Употребата на Дуперо при пациенти с нефросклероза, които все още не са на диализа, следва да се оцени индивидуално, тъй като не може със сигурност да се отхвърли риска от възможно ускорение на развитието на бъбречна недостатъчност.

По време на хемодиализа пациентите, третирани с Дуперо, може да се нуждаят от засилена антикоагулационна терапия с цел да се предотврати появата на съсиреци в кръвоносните съдове.

Неправилното използване на епоетин от здрави хора може да доведе до увеличение на хемоглобина и хематокрита. При това съществува риск от животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени проучвания за взаимодействията.

Не са съобщени взаимодействия по време на терапия с Дуперо в хода на клиничните изпитвания.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Проведените проучвания при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се предписва на бременни жени. В случай на употреба по време на бременността трябва да се обмисли съпътстващо заместване на желязото при

майката.

Кърмене: Не е известно дали Дуперо се отделя в кърмата. Тъй като много вещества се екскретират в кърмата, се препоръчва повишено внимание при прилагането на Дуперо при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дуперо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Приблизително при 10% от пациентите може да се очакват нежелани лекарствени реакции. Най-честите са хипертония, свързана с достъпа тромбоза и главоболие. Клиничният опит с епоетини показва, че рискът от хипертония и тромбоза може да се намали чрез титриране на дозата, така че да се поддържа ниво на хемоглобина между 10 до 12 g/dl.

Честотата на нежеланите лекарствени събития, появили се по време на лечение с Дуперо е изведена в таблица по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

<u>Система на организма</u>	<u>Чести</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Нечести</u> <u>(>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Редки</u> <u>(>1/10 000, <1/1 000)</u>
Нарушения на кръвта и лимфната система:		Полицитемия Тромбоцитоза	
Нарушения на нервната система	Главоболие		Гърчове
Съдови нарушения:	Хипертония		
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:		Сърбеж	
Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане:	Тромбоза, свързана с мястото на достъп	Болка Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, кръвоизлив) Грипоподобен синдром	

Наблюдавано е повишаване на стойностите на биохимичните показатели, включително креатинин и калий (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Не е определена максималната доза епоетин делта, която може да бъде прилагана в единична или многократна доза.

Терапията може да доведе до полицитемия, ако нивата на хемоглобин/хематокрит не се следят

внимателно и не се коригира съответно дозата. Ако се надвишат предложените таргетни граници, терапията с епоетин делта трябва временно да се прекрати, докато нивата на хемоглобин/хематокрит се върнат в предложените таргетни граници. След това епоетин делта може отново да се въведе при по-ниски дози (вж. точка 4.2).

Ако възникне тежка полицитемия, може да се препоръчат конвенционални методи (кръвопускане) за намаляване на нивото на хемоглобина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антианемични лекарствени средства - АТС код: B03XA.

Еритропоетинът представлява гликопротеин, който стимулира формирането на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволите клетки. Той действа като митозостимулиращ фактор и диференциращ хормон.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е доказана след интравенозно и подкожно прилагане при различни животни *in vivo* (плъхове и кучета). След прилагането на епоетин делта се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броя на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

По време на клиничните изпитвания не са наблюдавани индикации за развиване на неутрализиращи антитела към епоетин делта при хора въз основа на клиничния отговор.

При прекратяване на приложението еритропоетичните параметри се връщат на изходните нива в рамките на възстановителен период от 1-3 месеца. Подкожното прилагане води до еритропоетична стимулация, която е подобна на постиганата чрез интравенозно прилагане.

Пациенти с онкологични заболявания

Дуперо не е показан за контролиране на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Еритропоетинът представлява растежен фактор, който стимулира предимно производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани в пет мащабни контролирани проучвания на епоетин алфа, бета и дарбепоедин алфа с участието на общо 2 833 пациенти, четири от които са двойно-слепи плацебо контролирани проучвания, а едното е открито проучване. В две от проучванията са включени пациенти, лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобин е >13 g/dL в две от проучванията и 12-14 g/dL в останалите три. В рамките на откритото проучване не е наблюдавана разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролните пациенти. В четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск по отношение на общата преживяемост е в границите от 1,25 до 2,47 в полза на контролните пациенти. Тези проучвания демонстрират стабилна необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани онкологични заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролните пациенти. Крайният резултат за обща преживяемост в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен с разликите в честотата на тромбоза и свързаните с нея усложнения между лицата, приемали рекомбинантен човешки еритропоетин и тези от контролната група.

Проведен е също и систематичен преглед на повече от 9 000 болни от рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на метаанализа на данните за обща преживяемост, точката на

коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролните пациенти (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Следователно са налице логични данни да се допуска, че може да бъде нанесена значителна вреда на болни от рак, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно до каква степен тези резултати може да се отнасят до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при болни от рак, лекувани с химиотерапия, с цел постигане на концентрация на хемоглобин под 13 g/dL, тъй като в прегледаните данни са включени малко на брой пациенти с такива характеристики. Преживяемостта и прогресията на тумора при болни от рак, лекувани с Дуперо за анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност, не е изследвана. Не е ясно до каква степен наблюдаваните в клиничните проучвания резултати, обсъдени по-горе, се отнасят до тази популация пациенти, особено като се има предвид, че дозите, прилагани при бъбречните показания, са по-ниски от тези при онкологичните показания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на еритропоетина след прилагане на епоетин делта е изследвана както върху здрави доброволци, така и върху пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. След прилагане на интравенозни дози, обемът на разпределение се приближава до общия обем на кръвта и варира от 0,063 до 0,097 l/kg. Елиминационният полуживот варира между 4,7 и 13,2 часа при различните пациенти. Полуживотът е приблизително 50% по-кратък при здрави лица. Измерими концентрации на еритропоетин се поддържат в кръвния серум в продължение на поне 24 часа след прилагане на дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Експозицията на еритропоетин след прилагане на епоетин делта се повишава пропорционално при пациенти, които са получили интравенозни дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Не се наблюдава кумулиране на епоетин делта след многократно интравенозно приложение три пъти седмично.

Пиковите концентрации в кръвния серум при подкожно прилаган епоетин делта настъпват между 8 и 36 часа след инжектиране. Полуживотът на подкожно приложен епоетин делта е удължен в сравнение с интравенозното приложение и варира от 27 до 33 часа при различните пациенти. Бионаличността на подкожно приложен епоетин делта е между 26% и 36%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията при животни, проведени както с Дуперо, така и с епоетин алфа, при бременни плъхове и зайци не показват тератогенно действие, но индикират видови обратими ефекти върху растежа и хематопоезата на поколенията.

При неклиничните изпитвания ефекти се наблюдават само при експозиции, считани за значително по-големи от максималната експозиция при хора, показващи малка релевантност към клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенфосфат монохидрат
Натриев дихидрогенфосфат хептахидрат
Полисорбат 20
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С). Да не се замразява. Съхранявайте спринцовките в картонената кутия, за да ги предпазите от светлина.

Неотворени, предварително напълнените спринцовки, могат да се държат извън хладилник, но при температура под 25°C за единичен максимален период от 5 дни. Ревизираният срок на годност, при съхранение при температура под 25°C, не трябва да преминава датата на изтичане на срока на годност, определена съгласно 24-месечното време на съхранение. След 5 дни съхранение при температура под 25°C предварително напълнените спринцовки трябва задължително да се изхвърлят.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с ограничител от бромобутилова гума, игла от неръждаема стомана с дебелина 27 G с протектор за иглата от твърд естествен каучук и полистирен, полистиреново бутало и предпазител за иглата. Предлагат се опаковки с по 6 предварително напълнени спринцовки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

При подкожно приложение, мястото на прилагане трябва да се променя при всяка поредна инжекция.

Преди употреба, проверете предварително напълнената спринцовка. Тя трябва да се използва единствено в случай, че разтворът е бистър, безцветен, без видими твърди частици и ако консистенцията му е като на вода.

Не разклащайте спринцовката. Продължително енергично разклащане може да денатурира активното вещество.

Спринцовката е снабдена с предпазител за иглата, който предотвратява повреждането на иглата. Това не влияе на нормалната работа със спринцовката и спринцовката може да се върти в устройството. Приложете необходимото количество. След прилагането на инжекцията, при освобождаване на буталото предпазителят ще покрие иглата. Оставете спринцовката да се придвижи нагоре, докато бъде покрита цялата игла.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 март 2002

Дата на последното подновяване: 18 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.emea.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 2 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1 000 IU за доза 0,5 ml (2 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта (*epoetin delta*).

Епоетин делта се произвежда в човешките клетки (HT-1080) по технология на генно активиране.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен и подобен на вода.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дуперо е показан за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни пациенти. Може да се използва при пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Дуперо трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на анемия, свързана с ХБН.

Дозировката на Дуперо трябва да се адаптира индивидуално с цел да се поддържа нивото на хемоглобина в таргетните граници от 10 до 12 g/dL.

Симптомите на анемия и усложненията в резултат на това заболяване могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на протичането на заболяването и клиничното състояние на отделния пациент. Дуперо трябва да се прилага или подкожно, или интравенозно с цел повишаване нивото на хемоглобин до не повече от 12 g/dL (7,5 mmol/L). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не получават хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

Поради интраиндивидуална вариабилност, от време на време могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобин за даден пациент над и под желаното ниво. Варирането на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон на хемоглобиновите нива е от 10 g/dL (6,2 mmol/L) до 12g/dL (7,5mmol/L). Трябва да се избягва постоянно ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/L); насоките за съответно адаптиране на дозата в случаите, когато стойностите на хемоглобина, надвишават 12 g/dL (7,5mmol/L), са описани по-долу (вж. точка Контролиране на дозата по-долу).

Трябва да се избягва повишаване на хемоглобина с повече от 2 g/dL (1,25 mmol/L) в рамките на четириседмичен период. Ако се стигне до такова повишаване, дозата трябва да бъде съответно адаптирана.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани с цел да се осигури употребата на най-

ниската одобрена доза Дуперо за адекватен контрол на симптомите на анемия.

Контролиране на дозата

Началната доза е 50 IU/kg три пъти седмично, ако се прилага интравенозно. 50 IU/kg два пъти седмично, ако се прилага подкожно.

Може да не е необходимо да се използва еритропоетин през първите три месеца след началото на перитонеалната диализа, тъй като през този период често възниква увеличаване на хемоглобина.

Преди да се коригира дозировката, трябва да се остави достатъчно време за определяне на реакцията на пациента към дозирането на Дуперо. Поради времето, което е необходимо за еритропоеза, може да изтече интервал от приблизително 4 седмици между корекцията на дозата (начална доза, увеличение, намаление или прекратяване) и възникването на съществена промяна в нивото на хемоглобина. Следователно, адаптиране на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж месечно, освен ако няма клинични показания за това.

Дозата трябва да се намали с 25 % - 50% или лечението трябва да бъде временно преустановено и след това подновено с по-ниска доза, ако:

- хемоглобинът достигне ≥ 12 g/dl или
- темпът на увеличаване на хемоглобина е > 2 g/dl за някой 4-седмичен период.

Дозата трябва да се увеличи с 25 % - 50%, ако:

- хемоглобинът спадне < 10 g/dl и
- темпът на увеличаване на хемоглобина е под 0,7 g/dl за някой 4-седмичен период.

Приложение

Дуперо може да се прилага интравенозно или подкожно. Поставянето на подкожни инжекции от самия пациент може да се осъществява след обучение от медицински специалист.

Необходимата седмична доза Дуперо е по-ниска, когато Дуперо се прилага подкожно в сравнение с интравенозното приложение.

При подкожно инжектиране цялата дължина на иглата трябва да влезе перпендикулярно в кожната гънка, захваната между палеца и показалеца; кожата следва да се държи по този начин през цялото време на поставяне на инжекцията.

Изхвърлете спринцовката след еднократна употреба.

Специални популации

Дуперо не е показан за лечение на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти с хомозиготна сърповидноклетъчна анемия и бъбречна недостатъчност трябва, когато е възможно, да бъдат поддържани на обща концентрация на хемоглобина между 7 и 9 g/dl.

Опитът при деца е ограничен.

Поради ограничени опит, ефикасността и безопасността на Дуперо не може да бъде оценена при пациенти с увредена чернодробна функция.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържащата концентрация на хемоглобин не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобин, препоръчана в точка 4.2.

При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития при прилагане на стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) при ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не показват значителни ползи, които могат да бъдат отпадени на прилагането на епоетини в случаите, когато концентрацията на хемоглобин се повиши над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Хипертония

Повечето от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност страдат от хипертония. Пациентите, които са на терапия с Дуперо може да получат увеличение на кръвното налягане или влошаване на съществуваща хипертония.

Затова при пациенти, приемащи Дуперо, трябва да се положат специални грижи за следене и контролиране на кръвното налягане. Кръвното налягане трябва да се контролира адекватно преди и по време на терапия, за да се избегнат остри усложнения като хипертонична енцефалопатия и свързаните с нея усложнения (гърчове, мозъчен удар). В случай, че се появят такива реакции, те изискват незабавна намеса на лекар и спешна медицинска помощ. Особено внимание трябва да се обръща на внезапни, остри мигреноподобни главоболия като възможен предупредителен сигнал.

Повишеното кръвно налягане може да изисква терапия с антихипертензивни лекарства или увеличение на дозата на съществуващото антихипертензивно лечение. Освен това трябва да се обмисли и понижаване на прилаганата доза Дуперо. Ако стойностите на кръвното налягане остават високи, може да се наложи временно преустановяване на терапията с Дуперо.

След като се овладее хипертонията с помощта на по-интензивна терапия, лечението с Дуперо трябва да се поднови при намалена доза.

Оценка на съдържанието на желязо

По време на терапия с Дуперо може да се развие абсолютен или функционален недостиг на желязо. Това е най-честата причина за непълноценно реагиране на терапия с еритропоетин. Затова преди и по време на терапия с Дуперо следва да се изследват депата на пациента от желязо, включително насищането на трансферин и серумен феритин. Насищането на трансферин трябва да е поне 20 %, а феритина поне 100 ng/ml. Ако насищането на трансферин падне под 20 % или феритинът падне под 100 ng/ml, на пациентът трябва да бъде предписано желязо. На практика всички пациенти в крайна сметка се нуждаят от допълнително желязо, за да се увеличи или поддържа насищането на трансферин и феритина на нива, които ще могат адекватно да поддържат еритропоезата, стимулирана от Дуперо.

Анемията при епоетин-резистентни или хипореспонсивни пациенти, които не реагират при дози от 20 000 IU/седмица, следва да бъде изследвана, включително чрез насочване за консултация с хематолог.

При пациенти с достатъчно ниво на желязо, с неадекватна реакция към лечение с Дуперо, трябва да се оценят и третират следните състояния, ако е необходимо:

- Инфекция/възпаление
- Окултни кръвоизливи
- Хиперпаратироидизъм/*Osteitis fibrosa cystica*
- Интоксикация с алуминий
- Хемоглобинопатии като таласемия или сърповидноклетъчна анемия
- Дефицит на витамини, напр. дефицит на фолиева киселина или витамин Б12
- Хемолиза
- Злокачествени заболявания, включително множествена миелома и миелодиспластичен синдром
- Недохранване

Лабораторно наблюдение

Препоръчително е да се прави редовно пълна кръвна картина и определяне броя на тромбоцитите.

Нивото на хемоглобина трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници и бъде определена поддържащата доза. След всяка корекция на дозата хемоглобинът също трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници. След това нивото на хемоглобина следва да се проверява на редовни интервали.

Стойностите от биохимичните показатели на серума, включително креатинин и калий, трябва редовно да се проследяват по време на терапия с Дуперо.

Други

Макар да не са били наблюдавани при Дуперо, тъй като при употребата на еритропоетин има риск от настъпване на анафилактоидни реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под медицинско наблюдение.

Употребата на Дуперо при пациенти с нефросклероза, които все още не са на диализа, следва да се оцени индивидуално, тъй като не може със сигурност да се отхвърли риска от възможно ускорение на развитието на бъбречна недостатъчност.

По време на хемодиализа пациентите, третирани с Дуперо, може да се нуждаят от засилена антикоагулационна терапия с цел да се предотврати появата на съсиреци в кръвоносните съдове.

Неправилното използване на епоетин от здрави хора може да доведе до увеличение на хемоглобина и хематокрита. При това съществува риск от животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени проучвания за взаимодействията.

Не са съобщени взаимодействия по време на терапия с Дуперо в хода на клиничните изпитвания.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Проведените проучвания при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се предписва на бременни жени. В случай на употреба по време на бременността трябва да се обмисли съпътстващо заместване на желязото при

майката.

Кърмене: Не е известно дали Дуперо се отделя в кърмата. Тъй като много вещества се екскретират в кърмата, се препоръчва повишено внимание при прилагането на Дуперо при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дуперо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Приблизително при 10% от пациентите може да се очакват нежелани лекарствени реакции. Най-честите са хипертония, свързана с достъпа тромбоза и главоболие. Клиничният опит с епоетини показва, че рискът от хипертония и тромбоза може да се намали чрез титриране на дозата, така че да се поддържа ниво на хемоглобина между 10 до 12 g/dl.

Честотата на нежеланите лекарствени събития, появили се по време на лечение с Дуперо е изведена в таблица по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Система на организма	Чести (>1/100, <1/10)	Нечести (>1/1 000, <1/100)	Редки (>1/10 000, <1/1 000)
Нарушения на кръвта и лимфната система:		Полицитемия Тромбоцитоза	
Нарушения на нервната система	Главоболие		Гърчове
Съдови нарушения:	Хипертония		
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:		Сърбеж	
Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане:	Тромбоза, свързана с мястото на достъп	Болка Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, кръвоизлив) Грипоподобен синдром	

Наблюдавано е повишаване на стойностите на биохимичните показатели, включително креатинин и калий (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Не е определена максималната доза епоетин делта, която може да бъде прилагана в единична или многократна доза.

Терапията може да доведе до полицитемия, ако нивата на хемоглобин/хематокрит не се следят

внимателно и не се коригира съответно дозата. Ако се надвишат предложените таргетни граници, терапията с епоетин делта трябва временно да се прекрати, докато нивата на хемоглобин/хематокрит се върнат в предложените таргетни граници. След това епоетин делта може отново да се въведе при по-ниски дози (вж. точка 4.2).

Ако възникне тежка полицитемия, може да се препоръчат конвенционални методи (кръвопускане) за намаляване на нивото на хемоглобина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антианемични лекарствени средства - АТС код: B03XA.

Еритропоетинът представлява гликопротеин, който стимулира формирането на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволите клетки. Той действа като митозостимулиращ фактор и диференциращ хормон.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е доказана след интравенозно и подкожно прилагане при различни животни *in vivo* (плъхове и кучета). След прилагането на епоетин делта се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броя на ретикулоцитите, както и степента на инкорпорирани на ^{59}Fe .

По време на клиничните изпитвания не са наблюдавани индикации за развиване на неутрализиращи антитела към епоетин делта при хора въз основа на клиничния отговор.

При прекратяване на приложението еритропоетичните параметри се връщат на изходните нива в рамките на възстановителен период от 1-3 месеца. Подкожното прилагане води до еритропоетична стимулация, която е подобна на постиганата чрез интравенозно прилагане.

Пациенти с онкологични заболявания

Дуперо не е показан за контролиране на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Еритропоетинът представлява растежен фактор, който стимулира предимно производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани в пет мащабни контролирани проучвания на епоетин алфа, бета и дарбепоедин алфа с участието на общо 2 833 пациенти, четири от които са двойно-слепи плацебо контролирани проучвания, а едното е открито проучване. В две от проучванията са включени пациенти, лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобин е $>13 \text{ g/dL}$ в две от проучванията и $12-14 \text{ g/dL}$ в останалите три. В рамките на откритото проучване не е наблюдавана разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролните пациенти. В четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск по отношение на общата преживяемост е в границите от 1,25 до 2,47 в полза на контролните пациенти. Тези проучвания демонстрират стабилна необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани онкологични заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролните пациенти. Крайният резултат за обща преживяемост в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен с разликите в честотата на тромбоза и свързаните с нея усложнения между лицата, приемали рекомбинантен човешки еритропоетин и тези от контролната група.

Проведен е също и систематичен преглед на повече от 9 000 болни от рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на метаанализа на данните за обща преживяемост, точката на

коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролните пациенти (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Следователно са налице логични данни да се допуска, че може да бъде нанесена значителна вреда на болни от рак, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно до каква степен тези резултати може да се отнасят до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при болни от рак, лекувани с химиотерапия, с цел постигане на концентрация на хемоглобин под 13 g/dL, тъй като в прегледаните данни са включени малко на брой пациенти с такива характеристики. Преживяемостта и прогресията на тумора при болни от рак, лекувани с Дуперо за анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност, не е изследвана. Не е ясно до каква степен наблюдаваните в клиничните проучвания резултати, обсъдени по-горе, се отнасят до тази популация пациенти, особено като се има предвид, че дозите, прилагани при бъбречните показания, са по-ниски от тези при онкологичните показания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на еритропоетина след прилагане на епоетин делта е изследвана както върху здрави доброволци, така и върху пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. След прилагане на интравенозни дози, обемът на разпределение се приближава до общия обем на кръвта и варира от 0,063 до 0,097 l/kg. Елиминационният полуживот варира между 4,7 и 13,2 часа при различните пациенти. Полуживотът е приблизително 50% по-кратък при здрави лица. Измерими концентрации на еритропоетин се поддържат в кръвния серум в продължение на поне 24 часа след прилагане на дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Експозицията на еритропоетин след прилагане на епоетин делта се повишава пропорционално при пациенти, които са получили интравенозни дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Не се наблюдава кумулиране на епоетин делта след многократно интравенозно приложение три пъти седмично.

Пиковите концентрации в кръвния серум при подкожно прилаган епоетин делта настъпват между 8 и 36 часа след инжектиране. Полуживотът на подкожно приложен епоетин делта е удължен в сравнение с интравенозното приложение и варира от 27 до 33 часа при различните пациенти. Бионаличността на подкожно приложен епоетин делта е между 26% и 36%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията при животни, проведени както с Дуперо, така и с епоетин алфа, при бременни плъхове и зайци не показват тератогенно действие, но индикират видови обратими ефекти върху растежа и хематопоезата на поколението.

При неклиничните изпитвания ефекти се наблюдават само при експозиции, считани за значително по-големи от максималната експозиция при хора, показващи малка релевантност към клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенфосфат монохидрат
Натриев дихидрогенфосфат хептахидрат
Полисорбат 20
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срог на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С). Да не се замразява. Съхранявайте спринцовките в картонената кутия, за да ги предпазите от светлина.

Неотворени, предварително напълнените спринцовки, могат да се държат извън хладилник, но при температура под 25°C за единичен максимален период от 5 дни. Ревизираният срок на годност, при съхранение при температура под 25°C, не трябва да преминава датата на изтичане на срока на годност, определена съгласно 24-месечното време на съхранение. След 5 дни съхранение при температура под 25°C предварително напълнените спринцовки трябва задължително да се изхвърлят.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с ограничител от бромобутилова гума, игла от неръждаема стомана с дебелина 27 G с протектор за иглата от твърд естествен каучук и полистирен, полистиреново бутало и предпазител за иглата. Предлагат се опаковки с по 6 предварително напълнени спринцовки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

При подкожно приложение, мястото на прилагане трябва да се променя при всяка поредна инжекция.

Преди употреба, проверете предварително напълнената спринцовка. Тя трябва да се използва единствено в случай, че разтворът е бистър, безцветен, без видими твърди частици и ако консистенцията му е като на вода.

Не разклащайте спринцовката. Продължително енергично разклащане може да денатурира активното вещество.

Спринцовката е снабдена с предпазител за иглата, който предотвратява повреждането на иглата. Това не влияе на нормалната работа със спринцовката и спринцовката може да се върти в устройството. Приложете необходимото количество. След прилагането на инжекцията, при освобождаване на буталото предпазителят ще покрие иглата. Оставете спринцовката да се придвижи нагоре, докато бъде покрита цялата игла.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 март 2002

Дата на последното подновяване: 18 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.emea.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1 000 IU за доза 0,5 ml (2 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта (*epoetin delta*).

Епоетин делта се произвежда в човешките клетки (HT-1080) по технология на генно активиране.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен и подобен на вода.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дуперо е показан за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни пациенти. Може да се използва при пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Дуперо трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на анемия, свързана с ХБН.

Дозировката на Дуперо трябва да се адаптира индивидуално с цел да се поддържа нивото на хемоглобина в таргетните граници от 10 до 12 g/dL.

Симптомите на анемия и усложненията в резултат на това заболяване могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на протичането на заболяването и клиничното състояние на отделния пациент. Дуперо трябва да се прилага или подкожно, или интравенозно с цел повишаване нивото на хемоглобин до не повече от 12 g/dL (7,5 mmol/L). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не получават хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

Поради интраиндивидуална вариабилност, от време на време могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобин за даден пациент над и под желаното ниво. Варирането на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон на хемоглобиновите нива е от 10 g/dL (6,2 mmol/L) до 12g/dL (7,5mmol/L). Трябва да се избягва постоянно ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/L); насоките за съответно адаптиране на дозата в случаите, когато стойностите на хемоглобина, надвишават 12 g/dL (7,5mmol/L), са описани по-долу (вж. точка Контролиране на дозата по-долу).

Трябва да се избягва повишаване на хемоглобина с повече от 2 g/dL (1,25 mmol/L) в рамките на четириседмичен период. Ако се стигне до такова повишаване, дозата трябва да бъде съответно адаптирана.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани с цел да се осигури употребата на най-

ниската одобрена доза Дуперо за адекватен контрол на симптомите на анемия.

Контролиране на дозата

Началната доза е 50 IU/kg три пъти седмично, ако се прилага интравенозно. 50 IU/kg два пъти седмично, ако се прилага подкожно.

Може да не е необходимо да се използва еритропоетин през първите три месеца след началото на перитонеалната диализа, тъй като през този период често възниква увеличаване на хемоглобина.

Преди да се коригира дозировката, трябва да се остави достатъчно време за определяне на реакцията на пациента към дозирането на Дуперо. Поради времето, което е необходимо за еритропоеза, може да изтече интервал от приблизително 4 седмици между корекцията на дозата (начална доза, увеличение, намаление или прекратяване) и възникването на съществена промяна в нивото на хемоглобина. Следователно, адаптиране на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж месечно, освен ако няма клинични показания за това.

Дозата трябва да се намали с 25 % - 50% или лечението трябва да бъде временно преустановено и след това подновено с по-ниска доза, ако:

- хемоглобинът достигне ≥ 12 g/dl или
- темпът на увеличаване на хемоглобина е > 2 g/dl за някой 4-седмичен период.

Дозата трябва да се увеличи с 25 % - 50%, ако:

хемоглобинът спадне < 10 g/dl и

- темпът на увеличаване на хемоглобина е под 0.7 g/dl за някой 4-седмичен период.

Приложение

Дуперо може да се прилага интравенозно или подкожно. Поставянето на подкожни инжекции от самия пациент може да се осъществява след обучение от медицински специалист.

Необходимата седмична доза Дуперо е по-ниска, когато Дуперо се прилага подкожно в сравнение с интравенозното приложение.

При подкожно инжектиране цялата дължина на иглата трябва да влезе перпендикулярно в кожната гънка, захваната между палеца и показалеца; кожата следва да се държи по този начин през цялото време на поставяне на инжекцията.

Изхвърлете спринцовката след еднократна употреба.

Специални популации

Дуперо не е показан за лечение на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти с хомозиготна сърповидноклетъчна анемия и бъбречна недостатъчност трябва, когато е възможно, да бъдат поддържани на обща концентрация на хемоглобина между 7 и 9 g/dl.

Опитът при деца е ограничен.

Поради ограничения опит, ефикасността и безопасността на Дуперо не може да бъде оценена при пациенти с увредена чернодробна функция.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържащата концентрация на хемоглобин не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобин, препоръчана в точка 4.2.

При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития при прилагане на стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) при ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не показват значителни ползи, които могат да бъдат отдадени на прилагането на епоетини в случаите, когато концентрацията на хемоглобин се повиши над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Хипертония

Повечето от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност страдат от хипертония. Пациентите, които са на терапия с Дуперо може да получат увеличение на кръвното налягане или влошаване на съществуваща хипертония.

Затова при пациенти, приемащи Дуперо, трябва да се положат специални грижи за следене и контролиране на кръвното налягане. Кръвното налягане трябва да се контролира адекватно преди и по време на терапия, за да се избегнат остри усложнения като хипертонична енцефалопатия и свързаните с нея усложнения (гърчове, мозъчен удар). В случай, че се появят такива реакции, те изискват незабавна намеса на лекар и спешна медицинска помощ. Особено внимание трябва да се обръща на внезапни, остри мигреноподобни главоболия като възможен предупредителен сигнал.

Повишеното кръвно налягане може да изисква терапия с антихипертензивни лекарства или увеличение на дозата на съществуващото антихипертензивно лечение. Освен това трябва да се обмисли и понижаване на прилаганата доза Дуперо. Ако стойностите на кръвното налягане остават високи, може да се наложи временно преустановяване на терапията с Дуперо.

След като се овладее хипертонията с помощта на по-интензивна терапия, лечението с Дуперо трябва да се поднови при намалена доза.

Оценка на съдържанието на желязо

По време на терапия с Дуперо може да се развие абсолютен или функционален недостиг на желязо. Това е най-честата причина за непълноценно реагиране на терапия с еритропоетин. Затова преди и по време на терапия с Дуперо следва да се изследват депата на пациента от желязо, включително насищането на трансферин и серумен феритин. Насищането на трансферин трябва да е поне 20 %, а феритина поне 100 ng/ml. Ако насищането на трансферин падне под 20 % или феритинът падне под 100 ng/ml, на пациентът трябва да бъде предписано желязо. На практика всички пациенти в крайна сметка се нуждаят от допълнително желязо, за да се увеличи или поддържа насищането на трансферин и феритина на нива, които ще могат адекватно да поддържат еритропоезата, стимулирана от Дуперо.

Анемията при епоетин-резистентни или хипореспонсивни пациенти, които не реагират при дози от 20 000 IU/седмица, следва да бъде изследвана, включително чрез насочване за консултация с хематолог.

При пациенти с достатъчно ниво на желязо, с неадекватна реакция към лечение с Дуперо, трябва да се оценят и третират следните състояния, ако е необходимо:

- Инфекция/възпаление
- Окултни кръвоизливи
- Хиперпаратироидизъм/*Osteitis fibrosa cystica*
- Интоксикация с алуминий
- Хемоглобинопатии като таласемия или сърповидноклетъчна анемия
- Дефицит на витамини, напр. дефицит на фолиева киселина или витамин B12
- Хемолиза
- Злокачествени заболявания, включително множествена миелома и миелодиспластичен синдром
- Недохранване

Лабораторно наблюдение

Препоръчително е да се прави редовно пълна кръвна картина и определяне броя на тромбоцитите.

Нивото на хемоглобина трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници и бъде определена поддържащата доза. След всяка корекция на дозата хемоглобинът също трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници. След това нивото на хемоглобина следва да се проверява на редовни интервали.

Стойностите от биохимичните показатели на серума, включително креатинин и калий, трябва редовно да се проследяват по време на терапия с Дуперо.

Други

Макар да не са били наблюдавани при Дуперо, тъй като при употребата на еритропоетин има риск от настъпване на анафилактоидни реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под медицинско наблюдение.

Употребата на Дуперо при пациенти с нефросклероза, които все още не са на диализа, следва да се оцени индивидуално, тъй като не може със сигурност да се отхвърли риска от възможно ускорение на развитието на бъбречна недостатъчност.

По време на хемодиализа пациентите, третирани с Дуперо, може да се нуждаят от засилена антикоагулационна терапия с цел да се предотврати появата на съсиреци в кръвоносните съдове.

Неправилното използване на епоетин от здрави хора може да доведе до увеличение на хемоглобина и хематокрита. При това съществува риск от животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени проучвания за взаимодействията.

Не са съобщени взаимодействия по време на терапия с Дуперо в хода на клиничните изпитвания.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Проведените проучвания при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се предписва на бременни жени. В случай на употреба по време на бременността трябва да се обмисли съпътстващо заместване на желязото при

майката.

Кърмене: Не е известно дали Дуперо се отделя в кърмата. Тъй като много вещества се екскретират в кърмата, се препоръчва повишено внимание при прилагането на Дуперо при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дуперо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Приблизително при 10% от пациентите може да се очакват нежелани лекарствени реакции. Най-честите са хипертония, свързана с достъпа тромбоза и главоболие. Клиничният опит с епоетини показва, че рискът от хипертония и тромбоза може да се намали чрез титриране на дозата, така че да се поддържа ниво на хемоглобина между 10 до 12 g/dl.

Честотата на нежеланите лекарствени събития, появили се по време на лечение с Дуперо е изведена в таблица по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

<u>Система на организма</u>	<u>Чести</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Нечести</u> <u>(>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Редки</u> <u>(>1/10 000, <1/1 000)</u>
Нарушения на кръвта и лимфната система:		Полицитемия Тромбоцитоза	
Нарушения на нервната система	Главоболие		Гърчове
Съдови нарушения:	Хипертония		
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:		Сърбеж	
Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане:	Тромбоза, свързана с мястото на достъп	Болка Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, кръвоизлив) Грипоподобен синдром	

Наблюдавано е повишаване на стойностите на биохимичните показатели, включително креатинин и калий (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Не е определена максималната доза епоетин делта, която може да бъде прилагана в единична или многократна доза.

Терапията може да доведе до полицитемия, ако нивата на хемоглобин/хематокрит не се следят

внимателно и не се коригира съответно дозата. Ако се надвишат предложените таргетни граници, терапията с епоетин делта трябва временно да се прекрати, докато нивата на хемоглобин/хематокрит се върнат в предложените таргетни граници. След това епоетин делта може отново да се въведе при по-ниски дози (вж. точка 4.2).

Ако възникне тежка полицитемия, може да се препоръчат конвенционални методи (кръвопускане) за намаляване на нивото на хемоглобина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антианемични лекарствени средства - АТС код: B03XA.

Еритропоетинът представлява гликопротеин, който стимулира формирането на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стъловите клетки. Той действа като митозостимулиращ фактор и диференциращ хормон.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е доказана след интравенозно и подкожно прилагане при различни животни *in vivo* (плъхове и кучета). След прилагането на епоетин делта се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броя на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

По време на клиничните изпитвания не са наблюдавани индикации за развиване на неутрализиращи антитела към епоетин делта при хора въз основа на клиничния отговор.

При прекратяване на приложението еритропоетичните параметри се връщат на изходните нива в рамките на възстановителен период от 1-3 месеца. Подкожното прилагане води до еритропоетична стимулация, която е подобна на постиганата чрез интравенозно прилагане.

Пациенти с онкологични заболявания

Дуперо не е показан за контролиране на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Еритропоетинът представлява растежен фактор, който стимулира предимно производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани в пет мащабни контролирани проучвания на епоетин алфа, бета и дарбепоедин алфа с участието на общо 2 833 пациенти, четири от които са двойно-слепи плацебо контролирани проучвания, а едното е открито проучване. В две от проучванията са включени пациенти, лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобин е >13 g/dL в две от проучванията и 12-14 g/dL в останалите три. В рамките на откритото проучване не е наблюдавана разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролните пациенти. В четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск по отношение на общата преживяемост е в границите от 1,25 до 2,47 в полза на контролните пациенти. Тези проучвания демонстрират стабилна необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани онкологични заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролните пациенти. Крайният резултат за обща преживяемост в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен с разликите в честотата на тромбоза и свързаните с нея усложнения между лицата, приемали рекомбинантен човешки еритропоетин и тези от контролната група.

Проведен е също и систематичен преглед на повече от 9 000 болни от рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на метаанализа на данните за обща преживяемост, точката на

коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролните пациенти (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Следователно са налице логични данни да се допуска, че може да бъде нанесена значителна вреда на болни от рак, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно до каква степен тези резултати може да се отнасят до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при болни от рак, лекувани с химиотерапия, с цел постигане на концентрация на хемоглобин под 13 g/dL, тъй като в прегледаните данни са включени малко на брой пациенти с такива характеристики. Преживяемостта и прогресията на тумора при болни от рак, лекувани с Дуперо за анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност, не е изследвана. Не е ясно до каква степен наблюдаваните в клиничните проучвания резултати, обсъдени по-горе, се отнасят до тази популация пациенти, особено като се има предвид, че дозите, прилагани при бъбречните показания, са по-ниски от тези при онкологичните показания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на еритропоетина след прилагане на епоетин делта е изследвана както върху здрави доброволци, така и върху пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. След прилагане на интравенозни дози, обемът на разпределение се приближава до общия обем на кръвта и варира от 0,063 до 0,097 l/kg. Елиминационният полуживот варира между 4,7 и 13,2 часа при различните пациенти. Полуживотът е приблизително 50% по-кратък при здрави лица. Измерими концентрации на еритропоетин се поддържат в кръвния серум в продължение на поне 24 часа след прилагане на дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Експозицията на еритропоетин след прилагане на епоетин делта се повишава пропорционално при пациенти, които са получили интравенозни дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Не се наблюдава кумулиране на епоетин делта след многократно интравенозно приложение три пъти седмично.

Пиковите концентрации в кръвния серум при подкожно прилаган епоетин делта настъпват между 8 и 36 часа след инжектиране. Полуживотът на подкожно приложен епоетин делта е удължен в сравнение с интравенозното приложение и варира от 27 до 33 часа при различните пациенти. Бионаличността на подкожно приложен епоетин делта е между 26% и 36%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията при животни, проведени както с Дуперо, така и с епоетин алфа, при бременни плъхове и зайци не показват тератогенно действие, но индикират видови обратими ефекти върху растежа и хематопоезата на поколението.

При неклиничните изпитвания ефекти се наблюдават само при експозиции, считани за значително по-големи от максималната експозиция при хора, показващи малка релевантност към клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенфосфат монохидрат
Натриев дихидрогенфосфат хептахидрат
Полисорбат 20
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С). Да не се замразява. Съхранявайте спринцовките в картонената кутия, за да ги предпазите от светлина.

Неотворени, предварително напълнените спринцовки, могат да се държат извън хладилник, но при температура под 25°C за единичен максимален период от 5 дни. Ревизираният срок на годност, при съхранение при температура под 25°C, не трябва да преминава датата на изтичане на срока на годност, определена съгласно 24-месечното време на съхранение. След 5 дни съхранение при температура под 25°C предварително напълнените спринцовки трябва задължително да се изхвърлят.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с ограничител от бромобутилова гума, игла от неръждаема стомана с дебелина 27 G с протектор за иглата от твърд естествен каучук и полистирен, полистиреново бутало и предпазител за иглата. Предлагат се опаковки с по 6 предварително напълнени спринцовки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

При подкожно приложение, мястото на прилагане трябва да се променя при всяка поредна инжекция.

Преди употреба, проверете предварително напълнената спринцовка. Тя трябва да се използва единствено в случай, че разтворът е бистър, безцветен, без видими твърди частици и ако консистенцията му е като на вода.

Не разклащайте спринцовката. Продължително енергично разклащане може да денатурира активното вещество.

Спринцовката е снабдена с предпазител за иглата, който предотвратява повреждането на иглата. Това не влияе на нормалната работа със спринцовката и спринцовката може да се върти в устройството. Приложете необходимото количество. След прилагането на инжекцията, при освобождаване на буталото предпазителът ще покрие иглата. Оставете спринцовката да се придвижи нагоре, докато бъде покрита цялата игла.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 март 2002

Дата на последното подновяване: 18 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1 000 IU за доза 0,5 ml (2 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта (*epoetin delta*).

Епоетин делта се произвежда в човешките клетки (HT-1080) по технология на генно активиране.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен и подобен на вода.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дуперо е показан за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни пациенти. Може да се използва при пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Дуперо трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на анемия, свързана с ХБН.

Дозировката на Дуперо трябва да се адаптира индивидуално с цел да се поддържа нивото на хемоглобина в таргетните граници от 10 до 12 g/dL.

Симптомите на анемия и усложненията в резултат на това заболяване могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на протичането на заболяването и клиничното състояние на отделния пациент. Дуперо трябва да се прилага или подкожно, или интравенозно с цел повишаване нивото на хемоглобин до не повече от 12 g/dL (7,5 mmol/L). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не получават хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

Поради интраиндивидуална вариабилност, от време на време могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобин за даден пациент над и под желаното ниво. Варирането на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон на хемоглобиновите нива е от 10 g/dL (6,2 mmol/L) до 12g/dL (7,5mmol/L). Трябва да се избягва постоянно ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/L); насоките за съответно адаптиране на дозата в случаите, когато стойностите на хемоглобина, надвишават 12 g/dL (7,5mmol/L), са описани по-долу (вж. точка Контролиране на дозата по-долу).

Трябва да се избягва повишаване на хемоглобина с повече от 2 g/dL (1,25 mmol/L) в рамките на четириседмичен период. Ако се стигне до такова повишаване, дозата трябва да бъде съответно адаптирана.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани с цел да се осигури употребата на най-

ниската одобрена доза Дуперо за адекватен контрол на симптомите на анемия.

Контролиране на дозата

Началната доза е 50 IU/kg три пъти седмично, ако се прилага интравенозно. 50 IU/kg два пъти седмично, ако се прилага подкожно.

Може да не е необходимо да се използва еритропоетин през първите три месеца след началото на перитонеалната диализа, тъй като през този период често възниква увеличаване на хемоглобина.

Преди да се коригира дозировката, трябва да се остави достатъчно време за определяне на реакцията на пациента към дозирането на Дуперо. Поради времето, което е необходимо за еритропоеза, може да изтече интервал от приблизително 4 седмици между корекцията на дозата (начална доза, увеличение, намаление или прекратяване) и възникването на съществена промяна в нивото на хемоглобина. Следователно, адаптиране на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж месечно, освен ако няма клинични показания за това.

Дозата трябва да се намали с 25 % - 50% или лечението трябва да бъде временно преустановено и след това подновено с по-ниска доза, ако:

- хемоглобинът достигне ≥ 12 g/dl или
- темпът на увеличаване на хемоглобина е > 2 g/dl за някой 4-седмичен период.

Дозата трябва да се увеличи с 25 % - 50%, ако:

- хемоглобинът спадне < 10 g/dl и
- темпът на увеличаване на хемоглобина е под 0,7 g/dl за някой 4-седмичен период.

Приложение

Дуперо може да се прилага интравенозно или подкожно. Поставянето на подкожни инжекции от самия пациент може да се осъществява след обучение от медицински специалист.

Необходимата седмична доза Дуперо е по-ниска, когато Дуперо се прилага подкожно в сравнение с интравенозното приложение.

При подкожно инжектиране цялата дължина на иглата трябва да влезе перпендикулярно в кожната гънка, захваната между палеца и показалеца; кожата следва да се държи по този начин през цялото време на поставяне на инжекцията.

Изхвърлете спринцовката след еднократна употреба.

Специални популации

Дуперо не е показан за лечение на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти с хомозиготна сърповидноклетъчна анемия и бъбречна недостатъчност трябва, когато е възможно, да бъдат поддържани на обща концентрация на хемоглобина между 7 и 9 g/dl.

Опитът при деца е ограничен.

Поради ограничения опит, ефикасността и безопасността на Дуперо не може да бъде оценена при пациенти с увредена чернодробна функция.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържащата концентрация на хемоглобин не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобин, препоръчана в точка 4.2.

При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития при прилагане на стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) при ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не показват значителни ползи, които могат да бъдат отдадени на прилагането на епоетини в случаите, когато концентрацията на хемоглобин се повиши над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Хипертония

Повечето от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност страдат от хипертония. Пациентите, които са на терапия с Дуперо може да получат увеличение на кръвното налягане или влошаване на съществуваща хипертония.

Затова при пациенти, приемащи Дуперо, трябва да се положат специални грижи за следене и контролиране на кръвното налягане. Кръвното налягане трябва да се контролира адекватно преди и по време на терапия, за да се избегнат остри усложнения като хипертонична енцефалопатия и свързаните с нея усложнения (гърчове, мозъчен удар). В случай, че се появят такива реакции, те изискват незабавна намеса на лекар и спешна медицинска помощ. Особено внимание трябва да се обръща на внезапни, остри мигреноподобни главоболия като възможен предупредителен сигнал.

Повишеното кръвно налягане може да изисква терапия с антихипертензивни лекарства или увеличение на дозата на съществуващото антихипертензивно лечение. Освен това трябва да се обмисли и понижаване на прилаганата доза Дуперо. Ако стойностите на кръвното налягане остават високи, може да се наложи временно преустановяване на терапията с Дуперо.

След като се овладее хипертонията с помощта на по-интензивна терапия, лечението с Дуперо трябва да се поднови при намалена доза.

Оценка на съдържанието на желязо

По време на терапия с Дуперо може да се развие абсолютен или функционален недостиг на желязо. Това е най-честата причина за непълноценно реагиране на терапия с еритропоетин. Затова преди и по време на терапия с Дуперо следва да се изследват депата на пациента от желязо, включително насищането на трансферин и серумен феритин. Насищането на трансферин трябва да е поне 20 %, а феритина поне 100 ng/ml. Ако насищането на трансферин падне под 20 % или феритинът падне под 100 ng/ml, на пациентът трябва да бъде предписано желязо. На практика всички пациенти в крайна сметка се нуждаят от допълнително желязо, за да се увеличи или поддържа насищането на трансферин и феритина на нива, които ще могат адекватно да поддържат еритропоезата, стимулирана от Дуперо.

Анемията при епоетин-резистентни или хипореспонсивни пациенти, които не реагират при дози от 20 000 IU/седмица, следва да бъде изследвана, включително чрез насочване за консултация с хематолог.

При пациенти с достатъчно ниво на желязо, с неадекватна реакция към лечение с Дуперо, трябва да се оценят и третират следните състояния, ако е необходимо:

- Инфекция/възпаление
- Окултни кръвоизливи
- Хиперпаратироидизъм/*Osteitis fibrosa cystica*
- Интоксикация с алуминий
- Хемоглобинопатии като таласемия или сърповидноклетъчна анемия
- Дефицит на витамини, напр. дефицит на фолиева киселина или витамин Б12
- Хемолиза
- Злокачествени заболявания, включително множествена миелома и миелодиспластичен синдром
- Недохранване

Лабораторно наблюдение

Препоръчително е да се прави редовно пълна кръвна картина и определяне броя на тромбоцитите.

Нивото на хемоглобина трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници и бъде определена поддържащата доза. След всяка корекция на дозата хемоглобинът също трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници. След това нивото на хемоглобина следва да се проверява на редовни интервали.

Стойностите от биохимичните показатели на серума, включително креатинин и калий, трябва редовно да се проследяват по време на терапия с Дуперо.

Други

Макар да не са били наблюдавани при Дуперо, тъй като при употребата на еритропоетин има риск от настъпване на анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под медицинско наблюдение.

Употребата на Дуперо при пациенти с нефросклероза, които все още не са на диализа, следва да се оцени индивидуално, тъй като не може със сигурност да се отхвърли риска от възможно ускорение на развитието на бъбречна недостатъчност.

По време на хемодиализа пациентите, третирани с Дуперо, може да се нуждаят от засилена антикоагулационна терапия с цел да се предотврати появата на съсиреци в кръвоносните съдове.

Неправилното използване на епоетин от здрави хора може да доведе до увеличение на хемоглобина и хематокрита. При това съществува риск от животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени проучвания за взаимодействията.

Не са съобщени взаимодействия по време на терапия с Дуперо в хода на клиничните изпитвания.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Проведените проучвания при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се предписва на бременни жени. В случай на употреба по време на бременността трябва да се обмисли съпътстващо заместване на желязото при

майката.

Кърмене: Не е известно дали Дуперо се отделя в кърмата. Тъй като много вещества се екскретират в кърмата, се препоръчва повишено внимание при прилагането на Дуперо при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дуперо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Приблизително при 10% от пациентите може да се очакват нежелани лекарствени реакции. Най-честите са хипертония, свързана с достъпа тромбоза и главоболие. Клиничният опит с епоетини показва, че рискът от хипертония и тромбоза може да се намали чрез титриране на дозата, така че да се поддържа ниво на хемоглобина между 10 до 12 g/dl.

Честотата на нежеланите лекарствени събития, появили се по време на лечение с Дуперо е изведена в таблица по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Система на организма	Чести (>1/100, <1/10)	Нечести (>1/1 000, <1/100)	Редки (>1/10 000, <1/1 000)
Нарушения на кръвта и лимфната система:		Полицитемия Тромбоцитоза	
Нарушения на нервната система	Главоболие		Гърчове
Съдови нарушения:	Хипертония		
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:		Сърбеж	
Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане:	Тромбоза, свързана с мястото на достъп	Болка Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, кръвоизлив) Грипоподобен синдром	

Наблюдавано е повишаване на стойностите на биохимичните показатели, включително креатинин и калий (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Не е определена максималната доза епоетин делта, която може да бъде прилагана в единична или многократна доза.

Терапията може да доведе до полицитемия, ако нивата на хемоглобин/хематокрит не се следят

внимателно и не се коригира съответно дозата. Ако се надвишат предложените таргетни граници, терапията с епоетин делта трябва временно да се прекрати, докато нивата на хемоглобин/хематокрит се върнат в предложените таргетни граници. След това епоетин делта може отново да се въведе при по-ниски дози (вж. точка 4.2).

Ако възникне тежка полицитемия, може да се препоръчат конвенционални методи (кръвопускане) за намаляване на нивото на хемоглобина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антианемични лекарствени средства - АТС код: B03XA.

Еритропоетинът представлява гликопротеин, който стимулира формирането на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволите клетки. Той действа като митозостимулиращ фактор и диференциращ хормон.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е доказана след интравенозно и подкожно прилагане при различни животни *in vivo* (плъхове и кучета). След прилагането на епоетин делта се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броя на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ^{59}Fe .

По време на клиничните изпитвания не са наблюдавани индикации за развиване на неутрализиращи антитела към епоетин делта при хора въз основа на клиничния отговор.

При прекратяване на приложението еритропоетичните параметри се връщат на изходните нива в рамките на възстановителен период от 1-3 месеца. Подкожното прилагане води до еритропоетична стимулация, която е подобна на постиганата чрез интравенозно прилагане.

Пациенти с онкологични заболявания

Дуперо не е показан за контролиране на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Еритропоетинът представлява растежен фактор, който стимулира предимно производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани в пет мащабни контролирани проучвания на епоетин алфа, бета и дарбепоедин алфа с участието на общо 2 833 пациенти, четири от които са двойно-слепи плацебо контролирани проучвания, а едното е открито проучване. В две от проучванията са включени пациенти, лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобин е $>13 \text{ g/dL}$ в две от проучванията и $12-14 \text{ g/dL}$ в останалите три. В рамките на откритото проучване не е наблюдавана разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролните пациенти. В четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск по отношение на общата преживяемост е в границите от 1,25 до 2,47 в полза на контролните пациенти. Тези проучвания демонстрират стабилна необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани онкологични заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролните пациенти. Крайният резултат за обща преживяемост в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен с разликите в честотата на тромбоза и свързаните с нея усложнения между лицата, приемали рекомбинантен човешки еритропоетин и тези от контролната група.

Проведен е също и систематичен преглед на повече от 9 000 болни от рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на метаанализа на данните за обща преживяемост, точката на

коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролните пациенти (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Следователно са налице логични данни да се допуска, че може да бъде нанесена значителна вреда на болни от рак, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно до каква степен тези резултати може да се отнасят до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при болни от рак, лекувани с химиотерапия, с цел постигане на концентрация на хемоглобин под 13 g/dL, тъй като в прегледаните данни са включени малко на брой пациенти с такива характеристики. Преживяемостта и прогресията на тумора при болни от рак, лекувани с Дуперо за анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност, не е изследвана. Не е ясно до каква степен наблюдаваните в клиничните проучвания резултати, обсъдени по-горе, се отнасят до тази популация пациенти, особено като се има предвид, че дозите, прилагани при бъбречните показания, са по-ниски от тези при онкологичните показания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на еритропоетина след прилагане на епоетин делта е изследвана както върху здрави доброволци, така и върху пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. След прилагане на интравенозни дози, обемът на разпределение се приближава до общия обем на кръвта и варира от 0,063 до 0,097 l/kg. Елиминационният полуживот варира между 4,7 и 13,2 часа при различните пациенти. Полуживотът е приблизително 50% по-кратък при здрави лица. Измерими концентрации на еритропоетин се поддържат в кръвния серум в продължение на поне 24 часа след прилагане на дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Експозицията на еритропоетин след прилагане на епоетин делта се повишава пропорционално при пациенти, които са получили интравенозни дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Не се наблюдава кумулиране на епоетин делта след многократно интравенозно приложение три пъти седмично.

Пиковите концентрации в кръвния серум при подкожно прилаган епоетин делта настъпват между 8 и 36 часа след инжектиране. Полуживотът на подкожно приложен епоетин делта е удължен в сравнение с интравенозното приложение и варира от 27 до 33 часа при различните пациенти. Бионаличността на подкожно приложен епоетин делта е между 26% и 36%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията при животни, проведени както с Дуперо, така и с епоетин алфа, при бременни плъхове и зайци не показват тератогенно действие, но индикират видови обратими ефекти върху растежа и хематопоезата на поколението.

При неклиничните изпитвания ефекти се наблюдават само при експозиции, считани за значително по-големи от максималната експозиция при хора, показващи малка релевантност към клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенфосфат монохидрат
Натриев дихидрогенфосфат хептахидрат
Полисорбат 20
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С). Да не се замразява. Съхранявайте спринцовките в картонената кутия, за да ги предпазите от светлина.

Неотворени, предварително напълнените спринцовки, могат да се държат извън хладилник, но при температура под 25°C за единичен максимален период от 5 дни. Ревизираният срок на годност, при съхранение при температура под 25°C, не трябва да преминава датата на изтичане на срока на годност, определена съгласно 24-месечното време на съхранение. След 5 дни съхранение при температура под 25°C предварително напълнените спринцовки трябва задължително да се изхвърлят.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с ограничител от бромобутилова гума, игла от неръждаема стомана с дебелина 27 G с протектор за иглата от твърд естествен каучук и полистирен, полистиреново бутало и предпазител за иглата. Предлагат се опаковки с по 6 предварително напълнени спринцовки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

При подкожно приложение, мястото на прилагане трябва да се променя при всяка поредна инжекция.

Преди употреба, проверете предварително напълнената спринцовка. Тя трябва да се използва единствено в случай, че разтворът е бистър, безцветен, без видими твърди частици и ако консистенцията му е като на вода.

Не разклащайте спринцовката. Продължително енергично разклащане може да денатурира активното вещество.

Спринцовката е снабдена с предпазител за иглата, който предотвратява повреждането на иглата. Това не влияе на нормалната работа със спринцовката и спринцовката може да се върти в устройството. Приложете необходимото количество. След прилагането на инжекцията, при освобождаване на буталото предпазителът ще покрие иглата. Оставете спринцовката да се придвижи нагоре, докато бъде покрита цялата игла.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 март 2002

Дата на последното подновяване: 18 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1 000 IU за доза 0,5 ml (2 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта (*epoetin delta*).

Епоетин делта се произвежда в човешките клетки (HT-1080) по технология на генно активиране.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен и подобен на вода.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дуперо е показан за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни пациенти. Може да се използва при пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Дуперо трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на анемия, свързана с ХБН.

Дозировката на Дуперо трябва да се адаптира индивидуално с цел да се поддържа нивото на хемоглобина в таргетните граници от 10 до 12 g/dL.

Симптомите на анемия и усложненията в резултат на това заболяване могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на протичането на заболяването и клиничното състояние на отделния пациент. Дуперо трябва да се прилага или подкожно, или интравенозно с цел повишаване нивото на хемоглобин до не повече от 12 g/dL (7,5 mmol/L). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не получават хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

Поради интраиндивидуална вариабилност, от време на време могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобин за даден пациент над и под желаното ниво. Варирането на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон на хемоглобиновите нива е от 10 g/dL (6,2 mmol/L) до 12g/dL (7,5mmol/L). Трябва да се избягва постоянно ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/L); насоките за съответно адаптиране на дозата в случаите, когато стойностите на хемоглобина надвишават 12 g/dL (7,5mmol/L), са описани по-долу (вж. точка Контролиране на дозата по-долу).

Трябва да се избягва повишаване на хемоглобина с повече от 2 g/dL (1,25 mmol/L) в рамките на четириседмичен период. Ако се стигне до такова повишаване, дозата трябва да бъде съответно адаптирана.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани с цел да се осигури употребата на най-

ниската одобрена доза Дуперо за адекватен контрол на симптомите на анемия.

Контролиране на дозата

Началната доза е 50 IU/kg три пъти седмично, ако се прилага интравенозно. 50 IU/kg два пъти седмично, ако се прилага подкожно.

Може да не е необходимо да се използва еритропоетин през първите три месеца след началото на перитонеалната диализа, тъй като през този период често възниква увеличаване на хемоглобина.

Преди да се коригира дозировката, трябва да се остави достатъчно време за определяне на реакцията на пациента към дозирането на Дуперо. Поради времето, което е необходимо за еритропоеза, може да изтече интервал от приблизително 4 седмици между корекцията на дозата (начална доза, увеличение, намаление или прекратяване) и възникването на съществена промяна в нивото на хемоглобина. Следователно, адаптиране на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж месечно, освен ако няма клинични показания за това.

Дозата трябва да се намали с 25 % - 50% или лечението трябва да бъде временно преустановено и след това подновено с по-ниска доза, ако:

- хемоглобинът достигне ≥ 12 g/dl или
- темпът на увеличаване на хемоглобина е > 2 g/dl за някой 4-седмичен период.

Дозата трябва да се увеличи с 25 % - 50%, ако:

- хемоглобинът спадне < 10 g/dl и
- темпът на увеличаване на хемоглобина е под 0,7 g/dl за някой 4-седмичен период.

Приложение

Дуперо може да се прилага интравенозно или подкожно. Поставянето на подкожни инжекции от самия пациент може да се осъществява след обучение от медицински специалист.

Необходимата седмична доза Дуперо е по-ниска, когато Дуперо се прилага подкожно в сравнение с интравенозното приложение.

При подкожно инжектиране цялата дължина на иглата трябва да влезе перпендикулярно в кожната гънка, захваната между палеца и показалеца; кожата следва да се държи по този начин през цялото време на поставяне на инжекцията.

Изхвърлете спринцовката след еднократна употреба.

Специални популации

Дуперо не е показан за лечение на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти с хомозиготна сърповидноклетъчна анемия и бъбречна недостатъчност трябва, когато е възможно, да бъдат поддържани на обща концентрация на хемоглобина между 7 и 9 g/dl.

Опитът при деца е ограничен.

Поради ограничения опит, ефикасността и безопасността на Дуперо не може да бъде оценена при пациенти с увредена чернодробна функция.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържащата концентрация на хемоглобин не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобин, препоръчана в точка 4.2.

При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития при прилагане на стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) при ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не показват значителни ползи, които могат да бъдат отдадени на прилагането на епоетини в случаите, когато концентрацията на хемоглобин се повиши над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Хипертония

Повечето от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност страдат от хипертония. Пациентите, които са на терапия с Дуперо може да получат увеличение на кръвното налягане или влошаване на съществуваща хипертония.

Затова при пациенти, приемащи Дуперо, трябва да се положат специални грижи за следене и контролиране на кръвното налягане. Кръвното налягане трябва да се контролира адекватно преди и по време на терапия, за да се избегнат остри усложнения като хипертонична енцефалопатия и свързаните с нея усложнения (гърчове, мозъчен удар). В случай, че се появят такива реакции, те изискват незабавна намеса на лекар и спешна медицинска помощ. Особено внимание трябва да се обръща на внезапни, остри мигреноподобни главоболия като възможен предупредителен сигнал.

Повишеното кръвно налягане може да изисква терапия с антихипертензивни лекарства или увеличение на дозата на съществуващото антихипертензивно лечение. Освен това трябва да се обмисли и понижаване на прилаганата доза Дуперо. Ако стойностите на кръвното налягане остават високи, може да се наложи временно преустановяване на терапията с Дуперо.

След като се овладее хипертонията с помощта на по-интензивна терапия, лечението с Дуперо трябва да се поднови при намалена доза.

Оценка на съдържанието на желязо

По време на терапия с Дуперо може да се развие абсолютен или функционален недостиг на желязо. Това е най-честата причина за непълноценно реагиране на терапия с еритропоетин. Затова преди и по време на терапия с Дуперо следва да се изследват депата на пациента от желязо, включително насищането на трансферин и серумен феритин. Насищането на трансферин трябва да е поне 20 %, а феритина поне 100 ng/ml. Ако насищането на трансферин падне под 20 % или феритинът падне под 100 ng/ml, на пациентът трябва да бъде предписано желязо. На практика всички пациенти в крайна сметка се нуждаят от допълнително желязо, за да се увеличи или поддържа насищането на трансферин и феритина на нива, които ще могат адекватно да поддържат еритропоезата, стимулирана от Дуперо.

Анемията при епоетин-резистентни или хипореспонсивни пациенти, които не реагират при дози от 20 000 IU/седмица, следва да бъде изследвана, включително чрез насочване за консултация с хематолог.

При пациенти с достатъчно ниво на желязо, с неадекватна реакция към лечение с Дуперо, трябва да се оценят и третират следните състояния, ако е необходимо:

- Инфекция/възпаление
- Окултни кръвоизливи
- Хиперпаратироидизъм/*Osteitis fibrosa cystica*
- Интоксикация с алуминий
- Хемоглобинопатии като таласемия или сърповидноклетъчна анемия
- Дефицит на витамини, напр. дефицит на фолиева киселина или витамин B12
- Хемолиза
- Злокачествени заболявания, включително множествена миелома и миелодиспластичен синдром
- Недохранване

Лабораторно наблюдение

Препоръчително е да се прави редовно пълна кръвна картина и определяне броя на тромбоцитите.

Нивото на хемоглобина трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници и бъде определена поддържащата доза. След всяка корекция на дозата хемоглобинът също трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници. След това нивото на хемоглобина следва да се проверява на редовни интервали.

Стойностите от биохимичните показатели на серума, включително креатинин и калий, трябва редовно да се проследяват по време на терапия с Дуперо.

Други

Макар да не са били наблюдавани при Дуперо, тъй като при употребата на еритропоетин има риск от настъпване на анафилактоидни реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под медицинско наблюдение.

Употребата на Дуперо при пациенти с нефросклероза, които все още не са на диализа, следва да се оцени индивидуално, тъй като не може със сигурност да се отхвърли риска от възможно ускорение на развитието на бъбречна недостатъчност.

По време на хемодиализа пациентите, третирани с Дуперо, може да се нуждаят от засилена антикоагулационна терапия с цел да се предотврати появата на съсиреци в кръвоносните съдове.

Неправилното използване на епоетин от здрави хора може да доведе до увеличение на хемоглобина и хематокрита. При това съществува риск от животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени проучвания за взаимодействията.

Не са съобщени взаимодействия по време на терапия с Дуперо в хода на клиничните изпитвания.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Проведените проучвания при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се предписва на бременни жени. В случай на употреба по време на бременността трябва да се обмисли съпътстващо заместване на желязото при

майката.

Кърмене: Не е известно дали Дуперо се отделя в кърмата. Тъй като много вещества се екскретират в кърмата, се препоръчва повишено внимание при прилагането на Дуперо при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дуперо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Приблизително при 10% от пациентите може да се очакват нежелани лекарствени реакции. Най-честите са хипертония, свързана с достъпа тромбоза и главоболие. Клиничният опит с епоетини показва, че рискът от хипертония и тромбоза може да се намали чрез титриране на дозата, така че да се поддържа ниво на хемоглобина между 10 до 12 g/dl.

Честотата на нежеланите лекарствени събития, появили се по време на лечение с Дуперо е изведена в таблица по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

<u>Система на организма</u>	<u>Чести</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Нечести</u> <u>(>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Редки</u> <u>(>1/10 000, <1/1 000)</u>
Нарушения на кръвта и лимфната система:		Полицитемия Тромбоцитоза	
Нарушения на нервната система	Главоболие		Гърчове
Съдови нарушения:	Хипертония		
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:		Сърбеж	
Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане:	Тромбоза, свързана с мястото на достъп	Болка Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, кръвоизлив) Грипоподобен синдром	

Наблюдавано е повишаване на стойностите на биохимичните показатели, включително креатинин и калий (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Не е определена максималната доза епоетин делта, която може да бъде прилагана в единична или многократна доза.

Терапията може да доведе до полицитемия, ако нивата на хемоглобин/хематокрит не се следят

внимателно и не се коригира съответно дозата. Ако се надвишат предложените таргетни граници, терапията с епоетин делта трябва временно да се прекрати, докато нивата на хемоглобин/хематокрит се върнат в предложените таргетни граници. След това епоетин делта може отново да се въведе при по-ниски дози (вж. точка 4.2).

Ако възникне тежка полицитемия, може да се препоръчат конвенционални методи (кръвопускане) за намаляване на нивото на хемоглобина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антианемични лекарствени средства - АТС код: B03XA.

Еритропоетинът представлява гликопротеин, който стимулира формирането на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволите клетки. Той действа като митозостимулиращ фактор и диференциращ хормон.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е доказана след интравенозно и подкожно прилагане при различни животни *in vivo* (плъхове и кучета). След прилагането на епоетин делта се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броя на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

По време на клиничните изпитвания не са наблюдавани индикации за развиване на неутрализиращи антитела към епоетин делта при хора въз основа на клиничния отговор.

При прекратяване на приложението еритропоетичните параметри се връщат на изходните нива в рамките на възстановителен период от 1-3 месеца. Подкожното прилагане води до еритропоетична стимулация, която е подобна на постиганата чрез интравенозно прилагане.

Пациенти с онкологични заболявания

Дуперо не е показан за контролиране на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Еритропоетинът представлява растежен фактор, който стимулира предимно производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани в пет мащабни контролирани проучвания на епоетин алфа, бета и дарбепоедин алфа с участието на общо 2 833 пациенти, четири от които са двойно-слепи плацебо контролирани проучвания, а едното е открито проучване. В две от проучванията са включени пациенти, лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобин е >13 g/dL в две от проучванията и 12-14 g/dL в останалите три. В рамките на откритото проучване не е наблюдавана разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролните пациенти. В четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск по отношение на общата преживяемост е в границите от 1,25 до 2,47 в полза на контролните пациенти. Тези проучвания демонстрират стабилна необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани онкологични заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролните пациенти. Крайният резултат за обща преживяемост в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен с разликите в честотата на тромбоза и свързаните с нея усложнения между лицата, приемали рекомбинантен човешки еритропоетин и тези от контролната група.

Проведен е също и систематичен преглед на повече от 9 000 болни от рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на метаанализа на данните за обща преживяемост, точката на

коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролните пациенти (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Следователно са налице логични данни да се допуска, че може да бъде нанесена значителна вреда на болни от рак, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно до каква степен тези резултати може да се отнасят до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при болни от рак, лекувани с химиотерапия, с цел постигане на концентрация на хемоглобин под 13 g/dL, тъй като в прегледаните данни са включени малко на брой пациенти с такива характеристики. Преживяемостта и прогресията на тумора при болни от рак, лекувани с Дуперо за анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност, не е изследвана. Не е ясно до каква степен наблюдаваните в клиничните проучвания резултати, обсъдени по-горе, се отнасят до тази популация пациенти, особено като се има предвид, че дозите, прилагани при бъбречните показания, са по-ниски от тези при онкологичните показания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на еритропоетина след прилагане на епоетин делта е изследвана както върху здрави доброволци, така и върху пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. След прилагане на интравенозни дози, обемът на разпределение се приближава до общия обем на кръвта и варира от 0,063 до 0,097 l/kg. Елиминационният полуживот варира между 4,7 и 13,2 часа при различните пациенти. Полуживотът е приблизително 50% по-кратък при здрави лица. Измерими концентрации на еритропоетин се поддържат в кръвния серум в продължение на поне 24 часа след прилагане на дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Експозицията на еритропоетин след прилагане на епоетин делта се повишава пропорционално при пациенти, които са получили интравенозни дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Не се наблюдава кумулиране на епоетин делта след многократно интравенозно приложение три пъти седмично.

Пиковите концентрации в кръвния серум при подкожно прилаган епоетин делта настъпват между 8 и 36 часа след инжектиране. Полуживотът на подкожно приложен епоетин делта е удължен в сравнение с интравенозното приложение и варира от 27 до 33 часа при различните пациенти. Бионаличността на подкожно приложен епоетин делта е между 26% и 36%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията при животни, проведени както с Дуперо, така и с епоетин алфа, при бременни плъхове и зайци не показват тератогенно действие, но индикират видови обратими ефекти върху растежа и хематопоезата на поколението.

При неклиничните изпитвания ефекти се наблюдават само при експозиции, считани за значително по-големи от максималната експозиция при хора, показващи малка релевантност към клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенфосфат монохидрат
Натриев дихидрогенфосфат хептахидрат
Полисорбат 20
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С). Да не се замразява. Съхранявайте спринцовките в картонената кутия, за да ги предпазите от светлина.

Неотворени, предварително напълнените спринцовки, могат да се държат извън хладилник, но при температура под 25°C за единичен максимален период от 5 дни. Ревизираният срок на годност, при съхранение при температура под 25°C, не трябва да преминава датата на изтичане на срока на годност, определена съгласно 24-месечното време на съхранение. След 5 дни съхранение при температура под 25°C предварително напълнените спринцовки трябва задължително да се изхвърлят.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с ограничител от бромобутилова гума, игла от неръждаема стомана с дебелина 27 G с протектор за иглата от твърд естествен каучук и полистирен, полистиреново бутало и предпазител за иглата. Предлагат се опаковки с по 6 предварително напълнени спринцовки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

При подкожно приложение, мястото на прилагане трябва да се променя при всяка поредна инжекция.

Преди употреба, проверете предварително напълнената спринцовка. Тя трябва да се използва единствено в случай, че разтворът е бистър, безцветен, без видими твърди частици и ако консистенцията му е като на вода.

Не разклащайте спринцовката. Продължително енергично разклащане може да денатурира активното вещество.

Спринцовката е снабдена с предпазител за иглата, който предотвратява повреждането на иглата. Това не влияе на нормалната работа със спринцовката и спринцовката може да се върти в устройството. Приложете необходимото количество. След прилагането на инжекцията, при освобождаване на буталото предпазителят ще покрие иглата. Оставете спринцовката да се придвижи нагоре, докато бъде покрита цялата игла.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 март 2002

Дата на последното подновяване: 18 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 6 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1 000 IU за доза 0,5 ml (2 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта (*epoetin delta*).

Епоетин делта се произвежда в човешките клетки (HT-1080) по технология на генно активиране.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен и подобен на вода.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дуперо е показан за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни пациенти. Може да се използва при пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Дуперо трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на анемия, свързана с ХБН.

Дозировката на Дуперо трябва да се адаптира индивидуално с цел да се поддържа нивото на хемоглобина в таргетните граници от 10 до 12 g/dL.

Симптомите на анемия и усложненията в резултат на това заболяване могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на протичането на заболяването и клиничното състояние на отделния пациент. Дуперо трябва да се прилага или подкожно, или интравенозно с цел повишаване нивото на хемоглобин до не повече от 12 g/dL (7,5 mmol/L). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не получават хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

Поради интраиндивидуална вариабилност, от време на време могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобин за даден пациент над и под желаното ниво. Варирането на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон на хемоглобиновите нива е от 10 g/dL (6,2 mmol/l) до 12g/dL (7,5mmol/l). Трябва да се избягва постоянно ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/l); насоките за съответно адаптиране на дозата в случаите, когато стойностите на хемоглобина, надвишават 12 g/dL (7,5mmol/l), са описани по-долу (вж. точка Контролиране на дозата по-долу).

Трябва да се избягва повишаване на хемоглобина с повече от 2 g/dL (1,25 mmol/l) в рамките на четириседмичен период. Ако се стигне до такова повишаване, дозата трябва да бъде съответно адаптирана.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани с цел да се осигури употребата на най-

ниската одобрена доза Дуперо за адекватен контрол на симптомите на анемия.

Контролиране на дозата

Началната доза е 50 IU/kg три пъти седмично, ако се прилага интравенозно. 50 IU/kg два пъти седмично, ако се прилага подкожно.

Може да не е необходимо да се използва еритропоетин през първите три месеца след началото на перитонеалната диализа, тъй като през този период често възниква увеличаване на хемоглобина.

Преди да се коригира дозировката, трябва да се остави достатъчно време за определяне на реакцията на пациента към дозирането на Дуперо. Поради времето, което е необходимо за еритропоеза, може да изтече интервал от приблизително 4 седмици между корекцията на дозата (начална доза, увеличение, намаление или прекратяване) и възникването на съществена промяна в нивото на хемоглобина. Следователно, адаптиране на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж месечно, освен ако няма клинични показания за това.

Дозата трябва да се намали с 25 % - 50% или лечението трябва да бъде временно преустановено и след това подновено с по-ниска доза, ако:

- хемоглобинът достигне ≥ 12 g/dl или
- темпът на увеличаване на хемоглобина е > 2 g/dl за някой 4-седмичен период.

Дозата трябва да се увеличи с 25 % - 50%, ако:

- хемоглобинът спадне < 10 g/dl и
- темпът на увеличаване на хемоглобина е под 0,7 g/dl за някой 4-седмичен период.

Приложение

Дуперо може да се прилага интравенозно или подкожно. Поставянето на подкожни инжекции от самия пациент може да се осъществява след обучение от медицински специалист.

Необходимата седмична доза Дуперо е по-ниска, когато Дуперо се прилага подкожно в сравнение с интравенозното приложение.

При подкожно инжектиране цялата дължина на иглата трябва да влезе перпендикулярно в кожната гънка, захваната между палеца и показалеца; кожата следва да се държи по този начин през цялото време на поставяне на инжекцията.

Изхвърлете спринцовката след еднократна употреба.

Специални популации

Дуперо не е показан за лечение на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти с хомозиготна сърповидноклетъчна анемия и бъбречна недостатъчност трябва, когато е възможно, да бъдат поддържани на обща концентрация на хемоглобина между 7 и 9 g/dl.

Опитът при деца е ограничен.

Поради ограничения опит, ефикасността и безопасността на Дуперо не може да бъде оценена при пациенти с увредена чернодробна функция.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържащата концентрация на хемоглобин не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобин, препоръчана в точка 4.2.

При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития при прилагане на стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) при ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не показват значителни ползи, които могат да бъдат отдадени на прилагането на епоетини в случаите, когато концентрацията на хемоглобин се повиши над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Хипертония

Повечето от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност страдат от хипертония. Пациентите, които са на терапия с Дуперо може да получат увеличение на кръвното налягане или влошаване на съществуваща хипертония.

Затова при пациенти, приемащи Дуперо, трябва да се положат специални грижи за следене и контролиране на кръвното налягане. Кръвното налягане трябва да се контролира адекватно преди и по време на терапия, за да се избегнат остри усложнения като хипертонична енцефалопатия и свързаните с нея усложнения (гърчове, мозъчен удар). В случай, че се появят такива реакции, те изискват незабавна намеса на лекар и спешна медицинска помощ. Особено внимание трябва да се обръща на внезапни, остри мигреноподобни главоболия като възможен предупредителен сигнал.

Повишеното кръвно налягане може да изисква терапия с антихипертензивни лекарства или увеличение на дозата на съществуващото антихипертензивно лечение. Освен това трябва да се обмисли и понижаване на прилаганата доза Дуперо. Ако стойностите на кръвното налягане остават високи, може да се наложи временно преустановяване на терапията с Дуперо.

След като се овладее хипертонията с помощта на по-интензивна терапия, лечението с Дуперо трябва да се поднови при намалена доза.

Оценка на съдържанието на желязо

По време на терапия с Дуперо може да се развие абсолютен или функционален недостиг на желязо. Това е най-честата причина за непълноценно реагиране на терапия с еритропоетин. Затова преди и по време на терапия с Дуперо следва да се изследват депата на пациента от желязо, включително насищането на трансферин и серумен феритин. Насищането на трансферин трябва да е поне 20 %, а феритина поне 100 ng/ml. Ако насищането на трансферин падне под 20 % или феритинът падне под 100 ng/ml, на пациентът трябва да бъде предписано желязо. На практика всички пациенти в крайна сметка се нуждаят от допълнително желязо, за да се увеличи или поддържа насищането на трансферин и феритина на нива, които ще могат адекватно да поддържат еритропоезата, стимулирана от Дуперо.

Анемията при епоетин-резистентни или хипореспонсивни пациенти, които не реагират при дози от 20 000 IU/седмица, следва да бъде изследвана, включително чрез насочване за консултация с хематолог.

При пациенти с достатъчно ниво на желязо, с неадекватна реакция към лечение с Дуперо, трябва да се оценят и третират следните състояния, ако е необходимо:

- Инфекция/възпаление
- Окултни кръвоизливи
- Хиперпаратироидизъм/*Osteitis fibrosa cystica*
- Интоксикация с алуминий
- Хемоглобинопатии като таласемия или сърповидноклетъчна анемия
- Дефицит на витамини, напр. дефицит на фолиева киселина или витамин B12
- Хемолиза
- Злокачествени заболявания, включително множествена миелома и миелодиспластичен синдром
- Недохранване

Лабораторно наблюдение

Препоръчително е да се прави редовно пълна кръвна картина и определяне броя на тромбоцитите.

Нивото на хемоглобина трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници и бъде определена поддържащата доза. След всяка корекция на дозата хемоглобинът също трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници. След това нивото на хемоглобина следва да се проверява на редовни интервали.

Стойностите от биохимичните показатели на серума, включително креатинин и калий, трябва редовно да се проследяват по време на терапия с Дуперо.

Други

Макар да не са били наблюдавани при Дуперо, тъй като при употребата на еритропоетин има риск от настъпване на анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под медицинско наблюдение.

Употребата на Дуперо при пациенти с нефросклероза, които все още не са на диализа, следва да се оцени индивидуално, тъй като не може със сигурност да се отхвърли риска от възможно ускорение на развитието на бъбречна недостатъчност.

По време на хемодиализа пациентите, третирани с Дуперо, може да се нуждаят от засилена антикоагулационна терапия с цел да се предотврати появата на съсиреци в кръвоносните съдове.

Неправилното използване на епоетин от здрави хора може да доведе до увеличение на хемоглобина и хематокрита. При това съществува риск от животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени проучвания за взаимодействията.

Не са съобщени взаимодействия по време на терапия с Дуперо в хода на клиничните изпитвания.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Проведените проучвания при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се предписва на бременни жени. В случай на употреба по време на бременността трябва да се обмисли съпътстващо заместване на желязото при

майката.

Кърмене: Не е известно дали Дуперо се отделя в кърмата. Тъй като много вещества се екскретират в кърмата, се препоръчва повишено внимание при прилагането на Дуперо при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дуперо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Приблизително при 10% от пациентите може да се очакват нежелани лекарствени реакции. Най-честите са хипертония, свързана с достъпа тромбоза и главоболие. Клиничният опит с епоетини показва, че рискът от хипертония и тромбоза може да се намали чрез титриране на дозата, така че да се поддържа ниво на хемоглобина между 10 до 12 g/dl.

Честотата на нежеланите лекарствени събития, появили се по време на лечение с Дуперо е изведена в таблица по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

<u>Система на организма</u>	<u>Чести</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Нечести</u> <u>(>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Редки</u> <u>(>1/10 000, <1/1 000)</u>
Нарушения на кръвта и лимфната система:		Полицитемия Тромбоцитоза	
Нарушения на нервната система	Главоболие		Гърчове
Съдови нарушения:	Хипертония		
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:		Сърбеж	
Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане:	Тромбоза, свързана с мястото на достъп	Болка Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, кръвоизлив) Грипоподобен синдром	

Наблюдавано е повишаване на стойностите на биохимичните показатели, включително креатинин и калий (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Не е определена максималната доза епоетин делта, която може да бъде прилагана в единична или многократна доза.

Терапията може да доведе до полицитемия, ако нивата на хемоглобин/хематокрит не се следят

внимателно и не се коригира съответно дозата. Ако се надвишат предложените таргетни граници, терапията с епоетин делта трябва временно да се прекрати, докато нивата на хемоглобин/хематокрит се върнат в предложените таргетни граници. След това епоетин делта може отново да се въведе при по-ниски дози (вж. точка 4.2).

Ако възникне тежка полицитемия, може да се препоръчат конвенционални методи (кръвопускане) за намаляване на нивото на хемоглобина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антианемични лекарствени средства - АТС код: B03XA.

Еритропоетинът представлява гликопротеин, който стимулира формирането на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволите клетки. Той действа като митозостимулиращ фактор и диференциращ хормон.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е доказана след интравенозно и подкожно прилагане при различни животни *in vivo* (плъхове и кучета). След прилагането на епоетин делта се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броя на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

По време на клиничните изпитвания не са наблюдавани индикации за развиване на неутрализиращи антитела към епоетин делта при хора въз основа на клиничния отговор.

При прекратяване на приложението еритропоетичните параметри се връщат на изходните нива в рамките на възстановителен период от 1-3 месеца. Подкожното прилагане води до еритропоетична стимулация, която е подобна на постиганата чрез интравенозно прилагане.

Пациенти с онкологични заболявания

Дуперо не е показан за контролиране на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Еритропоетинът представлява растежен фактор, който стимулира предимно производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани в пет мащабни контролирани проучвания на епоетин алфа, бета и дарбепоетин алфа с участието на общо 2 833 пациенти, четири от които са двойно-слепи плацебо контролирани проучвания, а едното е открито проучване. В две от проучванията са включени пациенти, лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобин е >13 g/dL в две от проучванията и 12-14 g/dL в останалите три. В рамките на откритото проучване не е наблюдавана разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролните пациенти. В четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск по отношение на общата преживяемост е в границите от 1,25 до 2,47 в полза на контролните пациенти. Тези проучвания демонстрират стабилна необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани онкологични заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролните пациенти. Крайният резултат за обща преживяемост в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен с разликите в честотата на тромбоза и свързаните с нея усложнения между лицата, приемали рекомбинантен човешки еритропоетин и тези от контролната група.

Проведен е също и систематичен преглед на повече от 9 000 болни от рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на метаанализа на данните за обща преживяемост, точката на

коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролните пациенти (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Следователно са налице логични данни да се допуска, че може да бъде нанесена значителна вреда на болни от рак, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно до каква степен тези резултати може да се отнасят до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при болни от рак, лекувани с химиотерапия, с цел постигане на концентрация на хемоглобин под 13 g/dL, тъй като в прегледаните данни са включени малко на брой пациенти с такива характеристики. Преживяемостта и прогресията на тумора при болни от рак, лекувани с Дуперо за анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност, не е изследвана. Не е ясно до каква степен наблюдаваните в клиничните проучвания резултати, обсъдени по-горе, се отнасят до тази популация пациенти, особено като се има предвид, че дозите, прилагани при бъбречните показания, са по-ниски от тези при онкологичните показания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на еритропоетина след прилагане на епоетин делта е изследвана както върху здрави доброволци, така и върху пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. След прилагане на интравенозни дози, обемът на разпределение се приближава до общия обем на кръвта и варира от 0,063 до 0,097 l/kg. Елиминационният полуживот варира между 4,7 и 13,2 часа при различните пациенти. Полуживотът е приблизително 50% по-кратък при здрави лица. Измерими концентрации на еритропоетин се поддържат в кръвния серум в продължение на поне 24 часа след прилагане на дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Експозицията на еритропоетин след прилагане на епоетин делта се повишава пропорционално при пациенти, които са получили интравенозни дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Не се наблюдава кумулиране на епоетин делта след многократно интравенозно приложение три пъти седмично.

Пиковите концентрации в кръвния серум при подкожно прилаган епоетин делта настъпват между 8 и 36 часа след инжектиране. Полуживотът на подкожно приложен епоетин делта е удължен в сравнение с интравенозното приложение и варира от 27 до 33 часа при различните пациенти. Бионаличността на подкожно приложен епоетин делта е между 26% и 36%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията при животни, проведени както с Дуперо, така и с епоетин алфа, при бременни плъхове и зайци не показват тератогенно действие, но индикират видови обратими ефекти върху растежа и хематопоезата на поколението.

При неклиничните изпитвания ефекти се наблюдават само при експозиции, считани за значително по-големи от максималната експозиция при хора, показващи малка релевантност към клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенфосфат монохидрат
Натриев дихидрогенфосфат хептахидрат
Полисорбат 20
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С). Да не се замразява. Съхранявайте спринцовките в картонената кутия, за да ги предпазите от светлина.

Неотворени, предварително напълнените спринцовки, могат да се държат извън хладилник, но при температура под 25°C за единичен максимален период от 5 дни. Ревизираният срок на годност, при съхранение при температура под 25°C, не трябва да преминава датата на изтичане на срока на годност, определена съгласно 24-месечното време на съхранение. След 5 дни съхранение при температура под 25°C предварително напълнените спринцовки трябва задължително да се изхвърлят.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с ограничител от бромобутилова гума, игла от неръждаема стомана с дебелина 27 G с протектор за иглата от твърд естествен каучук и полистирен, полистиреново бутало и предпазител за иглата. Предлагат се опаковки с по 6 предварително напълнени спринцовки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

При подкожно приложение, мястото на прилагане трябва да се променя при всяка поредна инжекция.

Преди употреба, проверете предварително напълнената спринцовка. Тя трябва да се използва единствено в случай, че разтворът е бистър, безцветен, без видими твърди частици и ако консистенцията му е като на вода.

Не разклащайте спринцовката. Продължително енергично разклащане може да денатурира активното вещество.

Спринцовката е снабдена с предпазител за иглата, който предотвратява повреждането на иглата. Това не влияе на нормалната работа със спринцовката и спринцовката може да се върти в устройството. Приложете необходимото количество. След прилагането на инжекцията, при освобождаване на буталото предпазителят ще покрие иглата. Оставете спринцовката да се придвижи нагоре, докато бъде покрита цялата игла.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/011

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 март 2002

Дата на последното подновяване: 18 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 8 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1 000 IU за доза 0,5 ml (2 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта (*epoetin delta*).

Епоетин делта се произвежда в човешките клетки (HT-1080) по технология на генно активиране.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен и подобен на вода.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дуперо е показан за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни пациенти. Може да се използва при пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Дуперо трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на анемия, свързана с ХБН.

Дозировката на Дуперо трябва да се адаптира индивидуално с цел да се поддържа нивото на хемоглобина в таргетните граници от 10 до 12 g/dL.

Симптомите на анемия и усложненията в резултат на това заболяване могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на протичането на заболяването и клиничното състояние на отделния пациент. Дуперо трябва да се прилага или подкожно, или интравенозно с цел повишаване нивото на хемоглобин до не повече от 12 g/dL (7,5 mmol/L). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не получават хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

Поради интраиндивидуална вариабилност, от време на време могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобин за даден пациент над и под желаното ниво. Варирането на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон на хемоглобиновите нива е от 10 g/dL (6,2 mmol/L) до 12g/dL (7,5mmol/L). Трябва да се избягва постоянно ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/L); насоките за съответно адаптиране на дозата в случаите, когато стойностите на хемоглобина, надвишават 12 g/dL (7,5mmol/L), са описани по-долу (вж. точка Контролиране на дозата по-долу).

Трябва да се избягва повишаване на хемоглобина с повече от 2 g/dL (1,25 mmol/L) в рамките на четириседмичен период. Ако се стигне до такова повишаване, дозата трябва да бъде съответно адаптирана.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани с цел да се осигури употребата на най-

ниската одобрена доза Дуперо за адекватен контрол на симптомите на анемия.

Контролиране на дозата

Началната доза е 50 IU/kg три пъти седмично, ако се прилага интравенозно. 50 IU/kg два пъти седмично, ако се прилага подкожно.

Може да не е необходимо да се използва еритропоетин през първите три месеца след началото на перитонеалната диализа, тъй като през този период често възниква увеличаване на хемоглобина.

Преди да се коригира дозировката, трябва да се остави достатъчно време за определяне на реакцията на пациента към дозирането на Дуперо. Поради времето, което е необходимо за еритропоеза, може да изтече интервал от приблизително 4 седмици между корекцията на дозата (начална доза, увеличение, намаление или прекратяване) и възникването на съществена промяна в нивото на хемоглобина. Следователно, адаптиране на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж месечно, освен ако няма клинични показания за това.

Дозата трябва да се намали с 25 % - 50% или лечението трябва да бъде временно преустановено и след това подновено с по-ниска доза, ако:

- хемоглобинът достигне ≥ 12 g/dl или
- темпът на увеличаване на хемоглобина е > 2 g/dl за някой 4-седмичен период.

Дозата трябва да се увеличи с 25 % - 50%, ако:

- хемоглобинът спадне < 10 g/dl и
- темпът на увеличаване на хемоглобина е под 0,7 g/dl за някой 4-седмичен период.

Приложение

Дуперо може да се прилага интравенозно или подкожно. Поставянето на подкожни инжекции от самия пациент може да се осъществява след обучение от медицински специалист.

Необходимата седмична доза Дуперо е по-ниска, когато Дуперо се прилага подкожно в сравнение с интравенозното приложение.

При подкожно инжектиране цялата дължина на иглата трябва да влезе перпендикулярно в кожната гънка, захваната между палеца и показалеца; кожата следва да се държи по този начин през цялото време на поставяне на инжекцията.

Изхвърлете спринцовката след еднократна употреба.

Специални популации

Дуперо не е показан за лечение на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти с хомозиготна сърповидноклетъчна анемия и бъбречна недостатъчност трябва, когато е възможно, да бъдат поддържани на обща концентрация на хемоглобина между 7 и 9 g/dl.

Опитът при деца е ограничен.

Поради ограничения опит, ефикасността и безопасността на Дуперо не може да бъде оценена при пациенти с увредена чернодробна функция.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържащата концентрация на хемоглобин не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобин, препоръчана в точка 4.2.

При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития при прилагане на стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) при ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не показват значителни ползи, които могат да бъдат отдадени на прилагането на епоетини в случаите, когато концентрацията на хемоглобин се повиши над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Хипертония

Повечето от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност страдат от хипертония. Пациентите, които са на терапия с Дуперо може да получат увеличение на кръвното налягане или влошаване на съществуваща хипертония.

Затова при пациенти, приемащи Дуперо, трябва да се положат специални грижи за следене и контролиране на кръвното налягане. Кръвното налягане трябва да се контролира адекватно преди и по време на терапия, за да се избегнат остри усложнения като хипертонична енцефалопатия и свързаните с нея усложнения (гърчове, мозъчен удар). В случай, че се появят такива реакции, те изискват незабавна намеса на лекар и спешна медицинска помощ. Особено внимание трябва да се обръща на внезапни, остри мигреноподобни главоболия като възможен предупредителен сигнал.

Повишеното кръвно налягане може да изисква терапия с антихипертензивни лекарства или увеличение на дозата на съществуващото антихипертензивно лечение. Освен това трябва да се обмисли и понижаване на прилаганата доза Дуперо. Ако стойностите на кръвното налягане остават високи, може да се наложи временно преустановяване на терапията с Дуперо.

След като се овладее хипертонията с помощта на по-интензивна терапия, лечението с Дуперо трябва да се поднови при намалена доза.

Оценка на съдържанието на желязо

По време на терапия с Дуперо може да се развие абсолютен или функционален недостиг на желязо. Това е най-честата причина за непълноценно реагиране на терапия с еритропоетин. Затова преди и по време на терапия с Дуперо следва да се изследват депата на пациента от желязо, включително насищането на трансферин и серумен феритин. Насищането на трансферин трябва да е поне 20 %, а феритина поне 100 ng/ml. Ако насищането на трансферин падне под 20 % или феритинът падне под 100 ng/ml, на пациентът трябва да бъде предписано желязо. На практика всички пациенти в крайна сметка се нуждаят от допълнително желязо, за да се увеличи или поддържа насищането на трансферин и феритина на нива, които ще могат адекватно да поддържат еритропоезата, стимулирана от Дуперо.

Анемията при епоетин-резистентни или хипореспонсивни пациенти, които не реагират при дози от 20 000 IU/седмица, следва да бъде изследвана, включително чрез насочване за консултация с хематолог.

При пациенти с достатъчно ниво на желязо, с неадекватна реакция към лечение с Дуперо, трябва да се оценят и третират следните състояния, ако е необходимо:

- Инфекция/възпаление
- Окултни кръвоизливи
- Хиперпаратироидизъм/*Osteitis fibrosa cystica*
- Интоксикация с алуминий
- Хемоглобинопатии като таласемия или сърповидноклетъчна анемия
- Дефицит на витамини, напр. дефицит на фолиева киселина или витамин B12
- Хемолиза
- Злокачествени заболявания, включително множествена миелома и миелодиспластичен синдром
- Недохранване

Лабораторно наблюдение

Препоръчително е да се прави редовно пълна кръвна картина и определяне броя на тромбоцитите.

Нивото на хемоглобина трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници и бъде определена поддържащата доза. След всяка корекция на дозата хемоглобинът също трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници. След това нивото на хемоглобина следва да се проверява на редовни интервали.

Стойностите от биохимичните показатели на серума, включително креатинин и калий, трябва редовно да се проследяват по време на терапия с Дуперо.

Други

Макар да не са били наблюдавани при Дуперо, тъй като при употребата на еритропоетин има риск от настъпване на анафилактоидни реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под медицинско наблюдение.

Употребата на Дуперо при пациенти с нефросклероза, които все още не са на диализа, следва да се оцени индивидуално, тъй като не може със сигурност да се отхвърли риска от възможно ускорение на развитието на бъбречна недостатъчност.

По време на хемодиализа пациентите, третирани с Дуперо, може да се нуждаят от засилена антикоагулационна терапия с цел да се предотврати появата на съсиреци в кръвоносните съдове.

Неправилното използване на епоетин от здрави хора може да доведе до увеличение на хемоглобина и хематокрита. При това съществува риск от животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени проучвания за взаимодействията.

Не са съобщени взаимодействия по време на терапия с Дуперо в хода на клиничните изпитвания.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Проведените проучвания при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се предписва на бременни жени. В случай на употреба по време на бременността трябва да се обмисли съпътстващо заместване на желязото при

майката.

Кърмене: Не е известно дали Дуперо се отделя в кърмата. Тъй като много вещества се екскретират в кърмата, се препоръчва повишено внимание при прилагането на Дуперо при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дуперо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Приблизително при 10% от пациентите може да се очакват нежелани лекарствени реакции. Най-честите са хипертония, свързана с достъпа тромбоза и главоболие. Клиничният опит с епоетини показва, че рискът от хипертония и тромбоза може да се намали чрез титриране на дозата, така че да се поддържа ниво на хемоглобина между 10 до 12 g/dl.

Честотата на нежеланите лекарствени събития, появили се по време на лечение с Дуперо е изведена в таблица по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

<u>Система на организма</u>	<u>Чести</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Нечести</u> <u>(>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Редки</u> <u>(>1/10 000, <1/1 000)</u>
Нарушения на кръвта и лимфната система:		Полицитемия Тромбоцитоза	
Нарушения на нервната система	Главоболие		Гърчове
Съдови нарушения:	Хипертония		
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:		Сърбеж	
Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане:	Тромбоза, свързана с мястото на достъп	Болка Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, кръвоизлив) Грипоподобен синдром	

Наблюдавано е повишаване на стойностите на биохимичните показатели, включително креатинин и калий (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Не е определена максималната доза епоетин делта, която може да бъде прилагана в единична или многократна доза.

Терапията може да доведе до полицитемия, ако нивата на хемоглобин/хематокрит не се следят

внимателно и не се коригира съответно дозата. Ако се надвишат предложените таргетни граници, терапията с епоетин делта трябва временно да се прекрати, докато нивата на хемоглобин/хематокрит се върнат в предложените таргетни граници. След това епоетин делта може отново да се въведе при по-ниски дози (вж. точка 4.2).

Ако възникне тежка полицитемия, може да се препоръчат конвенционални методи (кръвопускане) за намаляване на нивото на хемоглобина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антианемични лекарствени средства - АТС код: B03XA.

Еритропоетинът представлява гликопротеин, който стимулира формирането на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволите клетки. Той действа като митозостимулиращ фактор и диференциращ хормон.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е доказана след интравенозно и подкожно прилагане при различни животни *in vivo* (плъхове и кучета). След прилагането на епоетин делта се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броя на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

По време на клиничните изпитвания не са наблюдавани индикации за развиване на неутрализиращи антитела към епоетин делта при хора въз основа на клиничния отговор.

При прекратяване на приложението еритропоетичните параметри се връщат на изходните нива в рамките на възстановителен период от 1-3 месеца. Подкожното прилагане води до еритропоетична стимулация, която е подобна на постиганата чрез интравенозно прилагане.

Пациенти с онкологични заболявания

Дуперо не е показан за контролиране на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Еритропоетинът представлява растежен фактор, който стимулира предимно производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани в пет мащабни контролирани проучвания на епоетин алфа, бета и дарбепоетин алфа с участието на общо 2 833 пациенти, четири от които са двойно-слепи плацебо контролирани проучвания, а едното е открито проучване. В две от проучванията са включени пациенти, лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобин е >13 g/dL в две от проучванията и 12-14 g/dL в останалите три. В рамките на откритото проучване не е наблюдавана разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролните пациенти. В четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск по отношение на общата преживяемост е в границите от 1,25 до 2,47 в полза на контролните пациенти. Тези проучвания демонстрират стабилна необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани онкологични заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролните пациенти. Крайният резултат за обща преживяемост в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен с разликите в честотата на тромбоза и свързаните с нея усложнения между лицата, приемали рекомбинантен човешки еритропоетин и тези от контролната група.

Проведен е също и систематичен преглед на повече от 9 000 болни от рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на метаанализа на данните за обща преживяемост, точката на

коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролните пациенти (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Следователно са налице логични данни да се допуска, че може да бъде нанесена значителна вреда на болни от рак, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно до каква степен тези резултати може да се отнасят до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при болни от рак, лекувани с химиотерапия, с цел постигане на концентрация на хемоглобин под 13 g/dL, тъй като в прегледаните данни са включени малко на брой пациенти с такива характеристики. Преживяемостта и прогресията на тумора при болни от рак, лекувани с Дуперо за анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност, не е изследвана. Не е ясно до каква степен наблюдаваните в клиничните проучвания резултати, обсъдени по-горе, се отнасят до тази популация пациенти, особено като се има предвид, че дозите, прилагани при бъбречните показания, са по-ниски от тези при онкологичните показания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на еритропоетина след прилагане на епоетин делта е изследвана както върху здрави доброволци, така и върху пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. След прилагане на интравенозни дози, обемът на разпределение се приближава до общия обем на кръвта и варира от 0,063 до 0,097 l/kg. Елиминационният полуживот варира между 4,7 и 13,2 часа при различните пациенти. Полуживотът е приблизително 50% по-кратък при здрави лица. Измерими концентрации на еритропоетин се поддържат в кръвния серум в продължение на поне 24 часа след прилагане на дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Експозицията на еритропоетин след прилагане на епоетин делта се повишава пропорционално при пациенти, които са получили интравенозни дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Не се наблюдава кумулиране на епоетин делта след многократно интравенозно приложение три пъти седмично.

Пиковите концентрации в кръвния серум при подкожно прилаган епоетин делта настъпват между 8 и 36 часа след инжектиране. Полуживотът на подкожно приложен епоетин делта е удължен в сравнение с интравенозното приложение и варира от 27 до 33 часа при различните пациенти. Бионаличността на подкожно приложен епоетин делта е между 26% и 36%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията при животни, проведени както с Дуперо, така и с епоетин алфа, при бременни плъхове и зайци не показват тератогенно действие, но индикират видови обратими ефекти върху растежа и хематопоезата на поколението.

При неклиничните изпитвания ефекти се наблюдават само при експозиции, считани за значително по-големи от максималната експозиция при хора, показващи малка релевантност към клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенфосфат монохидрат
Натриев дихидрогенфосфат хептахидрат
Полисорбат 20
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С). Да не се замразява. Съхранявайте спринцовките в картонената кутия, за да ги предпазите от светлина.

Неотворени, предварително напълнените спринцовки, могат да се държат извън хладилник, но при температура под 25°C за единичен максимален период от 5 дни. Ревизираният срок на годност, при съхранение при температура под 25°C, не трябва да преминава датата на изтичане на срока на годност, определена съгласно 24-месечното време на съхранение. След 5 дни съхранение при температура под 25°C предварително напълнените спринцовки трябва задължително да се изхвърлят.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с ограничител от бромобутилова гума, игла от неръждаема стомана с дебелина 27 G с протектор за иглата от твърд естествен каучук и полистирен, полистиреново бутало и предпазител за иглата. Предлагат се опаковки с по 6 предварително напълнени спринцовки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

При подкожно приложение, мястото на прилагане трябва да се променя при всяка поредна инжекция.

Преди употреба, проверете предварително напълнената спринцовка. Тя трябва да се използва единствено в случай, че разтворът е бистър, безцветен, без видими твърди частици и ако консистенцията му е като на вода.

Не разклащайте спринцовката. Продължително енергично разклащане може да денатурира активното вещество.

Спринцовката е снабдена с предпазител за иглата, който предотвратява повреждането на иглата. Това не влияе на нормалната работа със спринцовката и спринцовката може да се върти в устройството. Приложете необходимото количество. След прилагането на инжекцията, при освобождаване на буталото предпазителът ще покрие иглата. Оставете спринцовката да се придвижи нагоре, докато бъде покрита цялата игла.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 март 2002

Дата на последното подновяване: 18 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 10 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1 000 IU за доза 0,5 ml (2 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта (*epoetin delta*).

Епоетин делта се произвежда в човешките клетки (HT-1080) по технология на генно активиране.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен и подобен на вода.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дуперо е показан за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни пациенти. Може да се използва при пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Дуперо трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на анемия, свързана с ХБН.

Дозировката на Дуперо трябва да се адаптира индивидуално с цел да се поддържа нивото на хемоглобина в таргетните граници от 10 до 12 g/dL.

Симптомите на анемия и усложненията в резултат на това заболяване могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на протичането на заболяването и клиничното състояние на отделния пациент. Дуперо трябва да се прилага или подкожно, или интравенозно с цел повишаване нивото на хемоглобин до не повече от 12 g/dL (7,5 mmol/L). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не получават хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

Поради интраиндивидуална вариабилност, от време на време могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобин за даден пациент над и под желаното ниво. Варирането на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон на хемоглобиновите нива е от 10 g/dL (6,2 mmol/L) до 12g/dL (7,5mmol/L). Трябва да се избягва постоянно ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/L); насоките за съответно адаптиране на дозата в случаите, когато стойностите на хемоглобина, надвишават 12 g/dL (7,5mmol/L), са описани по-долу (вж. точка Контролиране на дозата по-долу).

Трябва да се избягва повишаване на хемоглобина с повече от 2 g/dL (1,25 mmol/L) в рамките на четириседмичен период. Ако се стигне до такова повишаване, дозата трябва да бъде съответно адаптирана.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани с цел да се осигури употребата на най-

ниската одобрена доза Дуперо за адекватен контрол на симптомите на анемия.

Контролиране на дозата

Началната доза е 50 IU/kg три пъти седмично, ако се прилага интравенозно. 50 IU/kg два пъти седмично, ако се прилага подкожно.

Може да не е необходимо да се използва еритропоетин през първите три месеца след началото на перитонеалната диализа, тъй като през този период често възниква увеличаване на хемоглобина.

Преди да се коригира дозировката, трябва да се остави достатъчно време за определяне на реакцията на пациента към дозирането на Дуперо. Поради времето, което е необходимо за еритропоеза, може да изтече интервал от приблизително 4 седмици между корекцията на дозата (начална доза, увеличение, намаление или прекратяване) и възникването на съществена промяна в нивото на хемоглобина. Следователно, адаптиране на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж месечно, освен ако няма клинични показания за това.

Дозата трябва да се намали с 25 % - 50% или лечението трябва да бъде временно преустановено и след това подновено с по-ниска доза, ако:

хемоглобинът достигне ≥ 12 g/dl или

темът на увеличаване на хемоглобина е > 2 g/dl за някой 4-седмичен период.

Дозата трябва да се увеличи с 25 % - 50%, ако:

хемоглобинът спадне < 10 g/dl и

- темът на увеличаване на хемоглобина е под 0.7 g/dl за някой 4-седмичен период.

Приложение

Дуперо може да се прилага интравенозно или подкожно. Поставянето на подкожни инжекции от самия пациент може да се осъществява след обучение от медицински специалист.

Необходимата седмична доза Дуперо е по-ниска, когато Дуперо се прилага подкожно в сравнение с интравенозното приложение.

При подкожно инжектиране цялата дължина на иглата трябва да влезе перпендикулярно в кожната гънка, захваната между палеца и показалеца; кожата следва да се държи по този начин през цялото време на поставяне на инжекцията.

Изхвърлете спринцовката след еднократна употреба.

Специални популации

Дуперо не е показан за лечение на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти с хомозиготна сърповидноклетъчна анемия и бъбречна недостатъчност трябва, когато е възможно, да бъдат поддържани на обща концентрация на хемоглобина между 7 и 9 g/dl.

Опитът при деца е ограничен.

Поради ограничения опит, ефикасността и безопасността на Дуперо не може да бъде оценена при пациенти с увредена чернодробна функция.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържащата концентрация на хемоглобин не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобин, препоръчана в точка 4.2.

При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития при прилагане на стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) при ниво на хемоглобин над 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не показват значителни ползи, които могат да бъдат отдадени на прилагането на епоетини в случаите, когато концентрацията на хемоглобин се повиши над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Хипертония

Повечето от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност страдат от хипертония. Пациентите, които са на терапия с Дуперо може да получат увеличение на кръвното налягане или влошаване на съществуваща хипертония.

Затова при пациенти, приемащи Дуперо, трябва да се положат специални грижи за следене и контролиране на кръвното налягане. Кръвното налягане трябва да се контролира адекватно преди и по време на терапия, за да се избегнат остри усложнения като хипертонична енцефалопатия и свързаните с нея усложнения (гърчове, мозъчен удар). В случай, че се появят такива реакции, те изискват незабавна намеса на лекар и спешна медицинска помощ. Особено внимание трябва да се обръща на внезапни, остри мигреноподобни главоболия като възможен предупредителен сигнал.

Повишеното кръвно налягане може да изисква терапия с антихипертензивни лекарства или увеличение на дозата на съществуващото антихипертензивно лечение. Освен това трябва да се обмисли и понижаване на прилаганата доза Дуперо. Ако стойностите на кръвното налягане остават високи, може да се наложи временно преустановяване на терапията с Дуперо.

След като се овладее хипертонията с помощта на по-интензивна терапия, лечението с Дуперо трябва да се поднови при намалена доза.

Оценка на съдържанието на желязо

По време на терапия с Дуперо може да се развие абсолютен или функционален недостиг на желязо. Това е най-честата причина за непълноценно реагиране на терапия с еритропоетин. Затова преди и по време на терапия с Дуперо следва да се изследват депата на пациента от желязо, включително насищането на трансферин и серумен феритин. Насищането на трансферин трябва да е поне 20 %, а феритина поне 100 ng/ml. Ако насищането на трансферин падне под 20 % или феритинът падне под 100 ng/ml, на пациентът трябва да бъде предписано желязо. На практика всички пациенти в крайна сметка се нуждаят от допълнително желязо, за да се увеличи или поддържа насищането на трансферин и феритина на нива, които ще могат адекватно да поддържат еритропоезата, стимулирана от Дуперо.

Анемията при епоетин-резистентни или хипореспонсивни пациенти, които не реагират при дози от 20 000 IU/седмица, следва да бъде изследвана, включително чрез насочване за консултация с хематолог.

При пациенти с достатъчно ниво на желязо, с неадекватна реакция към лечение с Дуперо, трябва да се оценят и третират следните състояния, ако е необходимо:

- Инфекция/възпаление
- Окултни кръвоизливи
- Хиперпаратирозидизъм/*Osteitis fibrosa cystica*
- Интоксикация с алуминий
- Хемоглобинопатии като таласемия или сърповидноклетъчна анемия
- Дефицит на витамини, напр. дефицит на фолиева киселина или витамин B12
- Хемолиза
- Злокачествени заболявания, включително множествена миелома и миелодиспластичен синдром
- Недохранване

Лабораторно наблюдение

Препоръчително е да се прави редовно пълна кръвна картина и определяне броя на тромбоцитите.

Нивото на хемоглобина трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници и бъде определена поддържащата доза. След всяка корекция на дозата хемоглобинът също трябва да се проверява веднъж седмично, докато се стабилизира в таргетните граници. След това нивото на хемоглобина следва да се проверява на редовни интервали.

Стойностите от биохимичните показатели на серума, включително креатинин и калий, трябва редовно да се проследяват по време на терапия с Дуперо.

Други

Макар да не са били наблюдавани при Дуперо, тъй като при употребата на еритропоетин има риск от настъпване на анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под медицинско наблюдение.

Употребата на Дуперо при пациенти с нефросклероза, които все още не са на диализа, следва да се оцени индивидуално, тъй като не може със сигурност да се отхвърли риска от възможно ускорение на развитието на бъбречна недостатъчност.

По време на хемодиализа пациентите, третирани с Дуперо, може да се нуждаят от засилена антикоагулационна терапия с цел да се предотврати появата на съсиреци в кръвоносните съдове.

Неправилното използване на епоетин от здрави хора може да доведе до увеличение на хемоглобина и хематокрита. При това съществува риск от животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени проучвания за взаимодействията.

Не са съобщени взаимодействия по време на терапия с Дуперо в хода на клиничните изпитвания.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Проведените проучвания при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се предписва на бременни жени. В случай на употреба по време на бременността трябва да се обмисли съпътстващо заместване на желязото при

майката.

Кърмене: Не е известно дали Дуперо се отделя в кърмата. Тъй като много вещества се екскретират в кърмата, се препоръчва повишено внимание при прилагането на Дуперо при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дуперо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Приблизително при 10% от пациентите може да се очакват нежелани лекарствени реакции. Най-честите са хипертония, свързана с достъпа тромбоза и главоболие. Клиничният опит с епоетини показва, че рискът от хипертония и тромбоза може да се намали чрез титриране на дозата, така че да се поддържа ниво на хемоглобина между 10 до 12 g/dl.

Честотата на нежеланите лекарствени събития, появили се по време на лечение с Дуперо е изведена в таблица по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

<u>Система на организма</u>	<u>Чести</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Нечести</u> <u>(>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Редки</u> <u>(>1/10 000, <1/1 000)</u>
Нарушения на кръвта и лимфната система:		Полицитемия Тромбоцитоза	
Нарушения на нервната система	Главоболие		Гърчове
Съдови нарушения:	Хипертония		
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:		Сърбеж	
Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане:	Тромбоза, свързана с мястото на достъп	Болка Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, кръвоизлив) Грипоподобен синдром	

Наблюдавано е повишаване на стойностите на биохимичните показатели, включително креатинин и калий (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Не е определена максималната доза епоетин делта, която може да бъде прилагана в единична или многократна доза.

Терапията може да доведе до полицитемия, ако нивата на хемоглобин/хематокрит не се следят

внимателно и не се коригира съответно дозата. Ако се надвишат предложените таргетни граници, терапията с епоетин делта трябва временно да се прекрати, докато нивата на хемоглобин/хематокрит се върнат в предложените таргетни граници. След това епоетин делта може отново да се въведе при по-ниски дози (вж. точка 4.2).

Ако възникне тежка полицитемия, може да се препоръчат конвенционални методи (кръвопускане) за намаляване на нивото на хемоглобина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антианемични лекарствени средства - АТС код: B03XA.

Еритропоетинът представлява гликопротеин, който стимулира формирането на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стъловите клетки. Той действа като митозостимулиращ фактор и диференциращ хормон.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е доказана след интравенозно и подкожно прилагане при различни животни *in vivo* (плъхове и кучета). След прилагането на епоетин делта се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броя на ретикулоцитите, както и степента на инкорпорирани на ⁵⁹Fe.

По време на клиничните изпитвания не са наблюдавани индикации за развиване на неутрализиращи антитела към епоетин делта при хора въз основа на клиничния отговор.

При прекратяване на приложението еритропоетичните параметри се връщат на изходните нива в рамките на възстановителен период от 1-3 месеца. Подкожното прилагане води до еритропоетична стимулация, която е подобна на постиганата чрез интравенозно прилагане.

Пациенти с онкологични заболявания

Дуперо не е показан за контролиране на анемия, свързана с онкологични заболявания.

Еритропоетинът представлява растежен фактор, който стимулира предимно производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани в пет мащабни контролирани проучвания на епоетин алфа, бета и дарбепоедин алфа с участието на общо 2 833 пациенти, четири от които са двойно-слепи плацебо контролирани проучвания, а едното е открито проучване. В две от проучванията са включени пациенти, лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобин е >13 g/dL в две от проучванията и 12-14 g/dL в останалите три. В рамките на откритото проучване не е наблюдавана разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролните пациенти. В четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск по отношение на общата преживяемост е в границите от 1,25 до 2,47 в полза на контролните пациенти. Тези проучвания демонстрират стабилна необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани онкологични заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролните пациенти. Крайният резултат за обща преживяемост в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен с разликите в честотата на тромбоза и свързаните с нея усложнения между лицата, приемали рекомбинантен човешки еритропоетин и тези от контролната група.

Проведен е също и систематичен преглед на повече от 9 000 болни от рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на метаанализа на данните за обща преживяемост, точката на

коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролните пациенти (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Следователно са налице логични данни да се допуска, че може да бъде нанесена значителна вреда на болни от рак, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно до каква степен тези резултати може да се отнасят до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при болни от рак, лекувани с химиотерапия, с цел постигане на концентрация на хемоглобин под 13 g/dL, тъй като в прегледаните данни са включени малко на брой пациенти с такива характеристики. Преживяемостта и прогресията на тумора при болни от рак, лекувани с Дуперо за анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност, не е изследвана. Не е ясно до каква степен наблюдаваните в клиничните проучвания резултати, обсъдени по-горе, се отнасят до тази популация пациенти, особено като се има предвид, че дозите, прилагани при бъбречните показания, са по-ниски от тези при онкологичните показания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на еритропоетина след прилагане на епоетин делта е изследвана както върху здрави доброволци, така и върху пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. След прилагане на интравенозни дози, обемът на разпределение се приближава до общия обем на кръвта и варира от 0,063 до 0,097 l/kg. Елиминационният полуживот варира между 4,7 и 13,2 часа при различните пациенти. Полуживотът е приблизително 50% по-кратък при здрави лица. Измерими концентрации на еритропоетин се поддържат в кръвния серум в продължение на поне 24 часа след прилагане на дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Експозицията на еритропоетин след прилагане на епоетин делта се повишава пропорционално при пациенти, които са получили интравенозни дози от 50 IU/kg до 300 IU/kg. Не се наблюдава кумулиране на епоетин делта след многократно интравенозно приложение три пъти седмично.

Пиковите концентрации в кръвния серум при подкожно прилаган епоетин делта настъпват между 8 и 36 часа след инжектиране. Полуживотът на подкожно приложен епоетин делта е удължен в сравнение с интравенозното приложение и варира от 27 до 33 часа при различните пациенти. Бионаличността на подкожно приложен епоетин делта е между 26% и 36%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията при животни, проведени както с Дуперо, така и с епоетин алфа, при бременни плъхове и зайци не показват тератогенно действие, но индикират видови обратими ефекти върху растежа и хематопоезата на поколенията.

При неклиничните изпитвания ефекти се наблюдават само при експозиции, считани за значително по-големи от максималната експозиция при хора, показващи малка релевантност към клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенфосфат монохидрат
Натриев дихидрогенфосфат хептахидрат
Полисорбат 20
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срог на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С). Да не се замразява. Съхранявайте спринцовките в картонената кутия, за да ги предпазите от светлина.

Неотворени, предварително напълнените спринцовки, могат да се държат извън хладилник, но при температура под 25°C за единичен максимален период от 5 дни. Ревизираният срок на годност, при съхранение при температура под 25°C, не трябва да преминава датата на изтичане на срока на годност, определена съгласно 24-месечното време на съхранение. След 5 дни съхранение при температура под 25°C предварително напълнените спринцовки трябва задължително да се изхвърлят.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с ограничител от бромобутилова гума, игла от неръждаема стомана с дебелина 27 G с протектор за иглата от твърд естествен каучук и полистирен, полистиреново бутало и предпазител за иглата. Предлагат се опаковки с по 6 предварително напълнени спринцовки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

При подкожно приложение, мястото на прилагане трябва да се променя при всяка поредна инжекция.

Преди употреба, проверете предварително напълнената спринцовка. Тя трябва да се използва единствено в случай, че разтворът е бистър, безцветен, без видими твърди частици и ако консистенцията му е като на вода.

Не разклащайте спринцовката. Продължително енергично разклащане може да денатурира активното вещество.

Спринцовката е снабдена с предпазител за иглата, който предотвратява повреждането на иглата. Това не влияе на нормалната работа със спринцовката и спринцовката може да се върти в устройството. Приложете необходимото количество. След прилагането на инжекцията, при освобождаване на буталото предпазителът ще покрие иглата. Оставете спринцовката да се придвижи нагоре, докато бъде покрита цялата игла.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 март 2002

Дата на последното подновяване: 18 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.emea.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И
ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

Lonza Biologics, plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Великобритания

Име и адрес на производителя, отговорен за пускане на партидите на пазара

Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 2
P.O. Box 1117
SE-221 04 Lund
Швеция

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И
УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Притежателят на разрешението за употреба се задължава да проведе проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, представени в плана за лекарствена безопасност.

Трябва да бъде осигурен актуализиран План за управление на риска, съгласно указанията на СНМР за Системите за управление на риска за лекарствени продукти за хуманната медицина, като изключение правят рутинните актуализации на Плана за управление на риска, които трябва да бъдат осигурявани ежегодно до стартиране на тригодишния цикъл на ПДБ.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА КУТИЯ****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Дуперо 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин делта

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1 000 IU за доза 0,5 ml (2 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидрогенфосфат монохидрат, натриев дихидрогенфосфат хептахидрат, натриев хлорид, полисорбат 20 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 0,5 ml епоетин делта в предварително напълнена спринцовка: опаковка от 6 бр.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно или подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се използва само бистър и безцветен разтвор. Преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

Да не се замразява. Спринцовката да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба. Да не се използва останалата след употреба течност.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дуперо 1000

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 1 000 IU/0,5 ml
Инжекция
Епоетин делта

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ОБОЗНАЧЕНИЕ ВЪРХУ СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Дуперо 1 000 IU/0,5 ml
инжекция
Епоетин делта
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml (2 000 IU/ml)

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 2 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин делта

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 2 000 IU за доза 0,5 ml (4 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидрогенфосфат монохидрат, натриев дихидрогенфосфат хептахидрат, натриев хлорид, полисорбат 20 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 0,5 ml епоетин делта в предварително напълнена спринцовка: опаковка от 6 бр.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно или подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се използва само бистър и безцветен разтвор. Преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

Да не се замразява. Спринцовката да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба. Да не се използва останалата след употреба течност.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Дуперо 2000

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 2 000 IU/0,5 ml
Инжекция
Епоетин делта

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ОБОЗНАЧЕНИЕ ВЪРХУ СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Дуперо 2 000 IU/0,5 ml
инжекция
Епоетин делта
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml (4 000 IU/ml)

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА КУТИЯ****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Дуперо 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин делта

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 3 000 IU за доза 0,3 ml (10 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидрогенфосфат монохидрат, натриев дихидрогенфосфат хептахидрат, натриев хлорид, полисорбат 20 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 0,3 ml епоетин делта в предварително напълнена спринцовка: опаковка от 6 бр.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно или подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се използва само бистър и безцветен разтвор. Преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

Да не се замразява. Спринцовката да се съхранява в картонената кутия за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба. Да не се използва останалата след употреба течност.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дуперо 3000

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 3 000 IU/0,3 ml
Инжекция
Епоетин делта

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ОБОЗНАЧЕНИЕ ВЪРХУ СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Дуперо 3 000 IU/0,3 ml
инжекция
Епоетин делта
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

0,3 ml (10 000 IU/ml)

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин делта

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 4 000 IU за доза 0,4 ml (10 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидрогенфосфат монохидрат, натриев дихидрогенфосфат хептахидрат, натриев хлорид, полисорбат 20 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 0,4 ml епоетин делта в предварително напълнена спринцовка: опаковка от 6 бр.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно или подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се използва само бистър и безцветен разтвор. Преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

Да не се замразява. Спринцовката да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба. Да не се използва останалата след употреба течност.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
United Kingdom

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дуперо 4000

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 4 000 IU/0,4 ml
Инжекция
Епоетин делта

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ОБОЗНАЧЕНИЕ ВЪРХУ СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Дуперо 4 000 IU/0,4 ml
инжекция
Епоетин делта
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

0,4 ml (10 000 IU/ml)

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин делта

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 5 000 IU за доза 0,5 ml (10 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидрогенфосфат монохидрат, натриев дихидрогенфосфат хептахидрат, натриев хлорид, полисорбат 20 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 0,5ml епоетин делта в предварително напълнена спринцовка: опаковка от 6 бр.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно или подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се използва само бистър и безцветен разтвор. Преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

Да не се замразява. Спринцовката да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба. Да не се използва останалата след употреба течност.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
United Kingdom

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дуперо 5000

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 5 000 IU/0,5ml
Инжекция
Епоетин делта

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ОБОЗНАЧЕНИЕ ВЪРХУ СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Дуперо 5 000 IU/0,5 ml
инжекция
Епоетин делта
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

0,5 ml (10 000 IU/ml)

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 6 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин делта

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 6 000 IU за доза 0,3 ml (20 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидрогенфосфат монохидрат, натриев дихидрогенфосфат хептахидрат, натриев хлорид, полисорбат 20 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 0,3 ml епоетин делта в предварително напълнена спринцовка: опаковка от 6 бр.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно или подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се използва само бистър и безцветен разтвор. Преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

Да не се замразява. Спринцовката да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба. Да не се използва останалата след употреба течност.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
United Kingdom

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дуперо 6000

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 6 000 IU/0,3 ml
Инжекция
Епоетин делта

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ОБОЗНАЧЕНИЕ ВЪРХУ СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Дуперо 6 000 IU/0,3 ml
инжекция
Епоетин делта
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

0,3 ml (20 000 IU/ml)

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 8 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин делта

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 8 000 IU за доза 0,4 ml (20 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидрогенфосфат монохидрат, натриев дихидрогенфосфат хептахидрат, натриев хлорид, полисорбат 20 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 0,4ml епоетин делта в предварително напълнена спринцовка: опаковка от 6 бр.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно или подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се използва само бистър и безцветен разтвор. Преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

Да не се замразява. Спринцовката да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба. Да не се използва останалата след употреба течност.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
United Kingdom

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дуперо 8000

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 8 000 IU/0,4 ml
Инжекция
Епоетин делта

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ОБОЗНАЧЕНИЕ ВЪРХУ СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Дуперо 8 000 IU/0,4 ml
инжекция
Епоетин делта
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

0,4 ml (20 000 IU/ml)

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 10 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин делта

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Предварително напълнена спринцовка, съдържаща 10 000 IU за доза 0,5 ml (20 000 IU/ml) от активното вещество епоетин делта.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидрогенфосфат монохидрат, натриев дихидрогенфосфат хептахидрат, натриев хлорид, полисорбат 20 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 0,5 ml епоетин делта в предварително напълнена спринцовка: опаковка от 6 бр.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно или подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се използва само бистър и безцветен разтвор. Преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

Да не се замразява. Спринцовката да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба. Да не се използва останалата след употреба течност.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/211/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дуперо 10000

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуперо 10 000 IU/0,5 ml
Инжекция
Епоетин делта

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ОБОЗНАЧЕНИЕ ВЪРХУ СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Дуперо 10 000 IU/0,5 ml
инжекция
Епоетин делта
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

0,5 ml (20 000 IU/ml)

6. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Дуперо 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Дуперо 2 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Дуперо 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Дуперо 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Дуперо 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Дуперо 6 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Дуперо 8 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Дуперо 10 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин делта (Epoetin delta)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Дуперо и за какво се използва
2. Преди да използвате Дуперо
3. Как да използвате Дуперо
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Дуперо
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА DUPERO И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Епоетин делта е човешки еритропоетин, създаден чрез технологичен процес наречен генно активиране, който използва човешка клетъчна линия.

Епоетин делта е хормон, който стимулира производството на червени кръвни клетки в костния мозък. Червените кръвни клетки са много важни, тъй като те съдържат хемоглобин - един протеин, който разпространява кислорода в тялото Ви.

Дуперо се използва за лечение на симптомите на анемия (включващи умора, слабост и задух), свързана с хронична бъбречна недостатъчност, при възрастни пациенти. Анемията е заболяване на кръвта, което се характеризира с понижен брой червени кръвни клетки. Дуперо може да се използва при пациенти на диализа (техника за прочистване на кръвта) и такива, които не са на диализа.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ DUPERO

Не приемайте Дуперо

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към епоетин делта или към някоя от останалите съставки на Дуперо.
- ако имате затруднения при контролиране на кръвното налягане.

Обърнете специално внимание при употребата на Дуперо

Вашият лекар ще наблюдава внимателно нивото на концентрация на хемоглобина Ви с цел поддържането му в таргетните граници от 10 до 12 g/dl, във връзка с което може да се наложи съответна промяна на приеманата от Вас доза Дуперо. От време на време стойностите на хемоглобина Ви могат да бъдат над или под препоръчаното таргетно ниво. Вашият лекар ще контролира дозата Ви така, че концентрацията на хемоглобина Ви да не бъде постоянно над 12 g/dl, което може да е свързано с по-голям риск от сърдечно-съдови събития (например инфаркти).

Кръвното Ви налягане трябва да се следи стриктно преди и по време на терапия с Дуперо. Ако кръвното Ви налягане се повиши, Вашият лекар може да Ви предпише лекарства, които да понижат кръвното налягане или да увеличи дозата на лекарствата за понижаване на кръвното налягане, които приемате в момента. Може освен това да се наложи да се намали дозата Дуперо или да се преустанови лечението за кратък период от време.

Ако получите тежко главоболие, пронизващо мигреноподобно главоболие или припадъци, трябва незабавно да се консултирате с Вашия лекар. Това може да е следствие от значително повишаване на кръвното Ви налягане.

Вашият лекар ще измерва нивото на желязо в кръвта Ви по време на лечение с Дуперо и може да Ви предпише хранителни добавки, съдържащи желязо.

Вашият лекар ще проследява нивата на различните химични елементи в кръвта Ви, включително: креатинин и калий.

При диализа често се налага увеличаване на дозата на антикоагулантните лекарства, тъй като повишеният брой червени кръвни клетки може да предизвика блокиране на тръбичките за диализа.

Дуперо може да не е подходящ за пациенти на възраст под 18 години или за пациенти с бъбречни или чернодробни проблеми.

Дуперо не трябва да се използва от здрави хора. Това би могло да доведе до тежки реакции, понякога с фатален край, заради поражения на сърцето или кръвоносните съдове.

Дуперо не е одобрен за употреба при пациенти с рак.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

До този момент няма информация за взаимодействия с други лекарства по време на лечение с Дуперо.

Прием на Дуперо с храни и напитки

Храните и напитките не влияят върху Дуперо.

Бременност и кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако сте бременна или кърмите или смятате, че може да сте бременна.

Вашият лекар ще прецени какво е най-доброто лечение за Вас по време на бременността.

Шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ DYNERO

Вашият лекар има опит при лечението на бъбречна недостатъчност и използването на еритропоетин. Първата доза ще Ви бъде приложена под медицинско наблюдение, тъй като, макар и рядко, могат да възникнат алергични реакции.

Дуперо може да се прилага интравенозно (във вена) или субкутанно (подкожно). При пациенти, които не са на хемодиализа и при които няма наличен интравенозен достъп, Дуперо обикновено се прилага подкожно.

При подкожно приложение мястото на поставяне трябва да се променя при всяка поредна инжекция.

Дозата Дуперо се определя от Вашия лекар и се коригира индивидуално според личните Ви нужди.

Вашият лекар трябва да поддържа нивото на хемоглобина Ви в таргетните граници от 10 до 12 g/dl. От време на време стойностите на хемоглобина Ви могат да бъдат над или под препоръчаното таргетно ниво. Нивото на хемоглобина Ви, обаче, не бива постоянно да надвишава 12 g/dl. Ще бъдете внимателно наблюдавани с цел да се осигури прилагането на най-ниската доза Дуперо за достатъчен контрол на симптомите на анемия при Вас.

Винаги приемайте Дуперо точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни, задължително се консултирайте с Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната начална доза е 50 IU/kg три пъти седмично, ако се прилага интравенозно или 50 IU/kg два пъти седмично, ако се прилага подкожно.

Поддържащата доза се определя от Вашия лекар, като целта е да се поддържа нивото на хемоглобина в рамките на желаните граници.

Главно заради времето, необходимо за производството на нови червени кръвни клетки, може да има интервал от приблизително 4 седмици между приемането на дозата и подобряването на анемията Ви. Вашият лекар вероятно няма да прави промени в дозата повече от веднъж месечно.

След всяка промяна на дозата ще правите често кръвни изследвания (веднъж седмично), докато хемоглобинът Ви достигне желаните нива. След това нивото на хемоглобина ще се контролира на редовни интервали.

Обикновено лечението с Дуперо е дългосрочно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дуперо

Дуперо може да се прилага в много различни дози. Ако неволно приемете прекалено голяма доза, уведомете Вашия лекар. Може да е необходимо да Ви се направят кръвни изследвания.

Ако сте пропуснали да приемете Дуперо

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза в определеното за това време.

Ако сте спрели приема на Дуперо

Не спирайте да приемате Дуперо, преди да сте обсъдили това с Вашия лекар или фармацевт.

Как сами да си поставяте инжекции Дуперо

Вашият лекар може да реши, че е най-добре Вие сами да си поставяте инжекциите Дуперо. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покаже как да се инжектирате. Не се опитвайте сами да си поставяте инжекции, ако не сте обучени да го правите.

За информация за това как да си поставяте сами инжекции Дуперо, моля прочетете указанията в

края на тази листовка.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Като всички лекарства Дуперо може да предизвика нежелани реакции, макар че всеки ги получава.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неспоменати в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Най-често срещаните нежелани реакции (при 1% до 10% от пациентите), които се наблюдават при употребата на Дуперо са:

- повишено кръвно налягане. Дори пациенти с нормално кръвно налягане може да получат ясно изразено повишение в стойностите, а съществуващо високо кръвно налягане може да се влоши (вижте точка 2. "Преди да използвате Дуперо").
- ако сте на хемодиализа, възможно е да се стигне до запушване на тръбичките за диализа с подобрението на анемията (увеличаване на броя червени кръвни клетки). Често се налага увеличаване на дозата антикоагулантни лекарства, за да се предотврати такова блокиране.
- главоболие

Други нежелани реакции, които не се проявяват толкова често (при 0,1% до 1% от пациентите), са сърбеж, болка, реакция на мястото на поставяне на инжекцията (възпаление или кръвене) грипозодобен синдром, диария, гадене.

Рядко (при по-малко от 1 на всеки 1 000 пациенти) се наблюдават гърчове.

Дуперо може също да причини промени в състава на кръвта Ви. Това включва увеличаване на броя червени кръвни клетки и тромбоцити.

Могат да настъпят и промени в биохимичните показатели на кръвта, включително повишени нива на креатинин и калий.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА DUPERO

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте след датата на изтичане на срока на годност, изписана върху картонената кутия и обозначено върху спринцовката след буквите "EXP". Датата на изтичане на срока на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2°C – 8°C). Съхранявайте опаковката в картонената кутия, за да я предпазите от светлина. Не замразявайте.

Неотворени предварително напълнените спринцовки могат да се държат извън хладилник, но при температура под 25°C за единичен максимален период от 5 дни. 5-дневният период трябва да изтече преди датата на срока на годност, посочена върху картонената кутия и обозначението върху спринцовката след 'EXP'. След 5 дни съхранение при температура под 25°C предварително напълнените спринцовки трябва задължително да се изхвърлят.

Разтворът е бистър, безцветен и подобен на вода и не съдържа видими частици. Не го употребявайте, ако е мътен или съдържа видими частици. Не разклащайте спринцовката преди употреба.

Изхвърлете спринцовката след еднократна употреба.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Дуперо

- Активното вещество е епоетин делта, 0,5 ml от разтвора съдържат 1 000 IU (международни единици) (2 000 IU/ml), 0,5 ml от разтвора съдържат 2 000 IU (4 000 IU/ml), 0,3 ml от разтвора съдържат 3 000 IU (10 000 IU/ml), 0,4 ml от разтвора съдържат 4 000 IU (10 000 IU/ml), 0,5 ml от разтвора съдържат 5 000 IU (10 000 IU/ml), 0,3 ml от разтвора съдържат 6 000 IU (20 000 IU/ml), 0,4 ml от разтвора съдържат 8 000 IU (20 000 IU/ml), или 0,5 ml от разтвора съдържат 10 000 IU (20 000 IU/ml) епоетин делта.
- Другите съставки в Дуперо са натриев хидрогенфосфат (монохидрат), натриев дихидрогенфосфат (хептахидрат), полисорбат 20, натриев хлорид и вода за инжекции

Дуперо съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23mg) на доза, т.е. по същество той не съдържа натрий.

Как изглежда Дуперо и какво съдържа опаковката

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Дозировката на разтвора е:

- 1 000 IU в 0,5 ml
- 2 000 IU в 0,5 ml
- 3 000 IU в 0,3 ml
- 4 000 IU в 0,4 ml
- 5 000 IU в 0,5 ml
- 6 000 IU в 0,3 ml
- 8 000 IU в 0,4 ml
- 10 000 IU в 0,5 ml

Предлага се в опаковки с по 6 предварително напълнени спринцовки.

Дуперо е бистър, безцветен, подобен на вода инжекционен разтвор, който съдържа епоетин делта.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежателят на разрешението за употреба на Dynepo е Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Великобритания

Производителят е Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Швеция.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien,

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Vereinigtes Königreich/Royaume-Uni, Verenigd
Koninkrijk

Luxembourg/Luxemburg

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP,
Vereinigtes Königreich/Royaume-Uni
Tel. : +44 1256 894 894

Tel. : +44 1256 894 894

**България / Česká Republika/ Danmark/ Eesti/
Ελλάδα/Ireland/ Ísland/ Κύπρος/ Latvija/
Lietuva/ Magyarország/ Malta/ Nederland/
Norge/ Österreich/Polska/ România/ Slovenija/
Slovenská Republika/ Suomi/ Sverige/United
Kingdom**

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP,
Великобритания/Velká Británie/ Storbritannien/
Ühendkuningriik/Hνωμένο Βασίλειο/ United
Kingdom/Bretland/ Lielbritānija/Jungtinė
Karalystė/Nagy-Britannia/Verenigd Koninkrijk/
Storbritannia/Wielka Brytania/ Marea Britanie/
Velika Britanija/Vel'ká Británia/
Iso-Britannia/Storbritannien
Тел/Tel/Tlf/Tηλ/Simi/Puh: +44 1256 894 894

Deutschland

Shire Deutschland GmbH
Siegburger Str. 229b
50679 Köln
Tel.: + 49 221 802 500

España

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
28008 Madrid
Tel. : +34 91 550 06 91

France

Shire France S.A.
88, rue du Dome
92514 Boulogne-Billancourt Cedex
Tel.: +33 (1) 46 10 90 00

Portugal

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
28008 Madrid, Espanha
Tel. : +34 91 550 06 91

Italia

Shire Italia S.p.A
Corso Italia, 29
50123 Firenze
Tel.: + 39 055 288860

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu/>.

Информация за това как да си поставяте сами инжекции Дуперо

Този раздел съдържа информация за това как сами да си поставяте инжекции Дуперо. Важно е да не се опитвате сами да си поставяте инжекцията, преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Дуперо е снабден с предпазител за иглата за да Ви предпазва, като Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покаже как да го използвате. Ако не сте сигурни за това как да поставяте инжекцията или имате други въпроси, моля, потърсете помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Как да си инжектирам Дуперо?

Ще трябва да си поставите инжекция в тъканта под кожата, известна като подкожна инжекция. Дозата Дуперо, която приемате, може да варира в зависимост от теглото Ви и това как реагирате на лечението. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви каже какво количество Дуперо Ви е необходимо и колко често трябва да се инжектира.

От какво се нуждаете

За да си поставите сами подкожна инжекция, ще ви бъде необходима нова предварително напълнена спринцовка Дуперо с предпазител за иглата.

Какво трябва да направя, преди да си поставя подкожна инжекция Дуперо?

1. Извадете предварително напълнената спринцовка Дуперо от хладилника.
2. Не разклащайте предварително напълнената спринцовка.
3. Проверете дали дозата отговаря на предписаната от Вашия лекар.
4. Проверете срока на годност, обозначен на спринцовката (EXP:). Не я използвайте, ако настоящата дата е след последния ден на обозначения месец.
5. Проверете външния вид на Дуперо. Разтворът трябва да е бистър. Ако е мътен или има частици, не трябва да го използвате.
6. За да намалите неприятните усещания при инжекцията, оставете предварително напълнената спринцовка да постои 30 минути при стайна температура или подръжете внимателно спринцовката в ръка, в продължение на няколко минути. **Не** затопляйте Дуперо по какъвто и да било друг начин (например не загревайте в микровълнова печка или в гореща вода).
7. **Не** отстранявайте капака от спринцовката, докато не сте готови да поставите инжекцията.
8. Измийте ръцете си добре.

Намерете удобно и добре осветено място и поставете предварително напълнената спринцовка Дуперо така, че да Ви е под ръка.

Как да приготвя инжекцията Дуперо?

Преди да инжектирате Дуперо, трябва да направите следното:

1. Хванете спринцовката отстрани и внимателно отстранете пластмасовия накрайник и гумения предпазител от иглата, без да извивате и въртите. Дърпайте в посока право нагоре. Не докосвайте иглата и не натискайте буталото.
2. Възможно е да забележите малко мехурче въздух в спринцовката. Не е нужно да отстранявате мехурчето, преди да поставите инжекцията. Инжектирането на разтвора заедно с мехурчето въздух няма да Ви навреди.
3. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Къде да си поставя инжекцията?

Най-удобните места за поставяне на инжекцията са:

- горната част на бедрото; и
- корема, с изключение на областта около пъпа.

Всеки път сменяйте мястото на поставяне на инжекцията, за да не травмирате само една област. Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва също и задната част на ръката от рамото до лакътя.

Как да си поставя инжекция?

1. Почистете кожата и я захванете между палеца и показалеца си, без да стискате силно.
2. Въведете иглата изцяло в кожата, както Ви е показала медицинската сестра или лекарят.
3. Лекичко изтеглете буталото на спринцовката, за да проверите дали не сте спукали кръвоносен съд. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я вкарайте отново на друго място.
4. Натиснете буталото бавно и равномерно, като държите тялото на спринцовката и през цялото време държите кожата между палеца и показалеца си.
5. Поставете такова количество, каквото Ви е казал лекарят или медицинската сестра.
6. След като сте инжектирали течността, извадете иглата и пуснете кожата.
7. Пуснете буталото, като позволите на спринцовката да се прибере обратно, докато цялата игла се покрие от предпазителя.

8. Винаги използвайте една спринцовка само за една-единствена инжекция.

Не забравяйте

Ако срещнете някакви проблеми, не се притеснявайте да помолите своя лекар или медицинска сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на използвани спринцовки

Спринцовката Дуперо е снабдена с предпазител за иглата, който предотвратява неволно убождане след употреба, така че не са необходими никакви специални предпазни мерки при изхвърляне.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба