

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Dynepo 1 000 IU/0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 1 000 IU v 0,5 ml roztoku (2 000 IU/ml).

Epoetin delta je vytvářen v lidských buňkách (HT-1080) pomocí technologieiky aktivace genů. Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý, vodný.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Dynepo je indikován k léčbě symptomatické anémie související s chronickým selháním ledvin u dospělých pacientů. Může se používat u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčbu přípravkem Dynepo musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou anémie související s chronickým selháním ledvin.

Dávkování přípravku Dynepo se musí individuálně upravit tak, aby se udržely cílové koncentrace hemoglobinu v rozmezí od 10 do 12 g/dl.

Příznaky a následky anémie se mohou lišit podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař provedl vyhodnocení klinického stavu a průběhu nemoci u jednotlivých pacientů. Dynepo by se mělo podávat buď subkutánně nebo intravenózně za účelem zvýšení hladiny hemoglobinu na max. 12 g/dl (7,5 mmol/L). Subkutánní podávání se preferuje u pacientů, kteří nepodstupují hemodialýzu, aby nedošlo k napíchnutí periferních žil.

Z důvodu variability jednotlivých pacientů lze u nich příležitostně pozorovat individuální hodnoty hemoglobinu nad i pod požadovanou hladinou. Variabilita hodnot hemoglobinu by se měla kontrolovat upravením dávek, přičemž by se měl sledovat cílový rozsah hladin hemoglobinu 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12g/dl (7,5mmol/l). Je třeba se vyvarovat hladiny hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže jsou popsány pokyny pro odpovídající úpravu dávek v případě překročení hodnot hemoglobinu 12 g/dl (7,5mmol/l) (viz bod Řízení dávek níže).

Je třeba zabránit zvýšení hladiny hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) během čtyř týdnů. Dojde-li k němu, je třeba provést odpovídající úpravu dávky.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby se zajistilo, že se jim bude podávat nejnižší schválená dávka přípravku Dynepo, která zajistí adekvátní kontrolu příznaků anémie.

### Řízení dávek

Úvodní dávka je 50 IU/kg třikrát týdně při intravenózní aplikaci. 50 IU/kg dvakrát týdně při subkutánní aplikaci.

Během prvních tří měsíců po zahájení peritoneální dialýzy nemusí být použití erytropoetinu nezbytné, protože během tohoto období dochází často ke zvýšení hladin hemoglobinu.

Před úpravou dávky je nutné ponechat dostatečný čas ke stanovení citlivosti pacienta na dávkování přípravku Dynepo. Vzhledem k tomu, že k ustálení erytropoézy dochází až po určitém čase, mohou mezi úpravou dávky (tj. zahájením, zvýšením, snížením nebo vysazením dávky) a signifikantními změnami v koncentraci hemoglobinu uplynout přibližně 4 týdny. Proto by se úprava dávkování neměla provádět častěji než jednou za měsíc, pokud nebude na základě klinických dat indikováno jinak.

Dávka se musí snížit o 25 % - 50 % nebo se musí léčba dočasně přerušit a poté obnovit s nižší dávkou, pokud:

- koncentrace hemoglobinu dosáhne  $\geq 12$  g/dl nebo
- růst koncentrace hemoglobinu přesáhne 2 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

Dávka se musí zvýšit o 25 % - 50 %, pokud:

- koncentrace hemoglobinu poklesne pod 10 g/dl a
- růst koncentrace hemoglobinu klesne pod 0,7 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

### Způsob podání

Přípravek Dynepo se může aplikovat intravenózně nebo subkutánně. Podkožní podávání samotným pacientem je možné pouze po poučení zdravotnickým personálem.

Požadovaná týdenní dávka přípravku Dynepo je u subkutánního podání nižší než u intravenózního podání.

Při podkožní aplikaci se celá délka jehly zasune kolmo do podkožní řasy vytvořené mezi palcem a ukazovákem. Kožní řasu je třeba přidržovat stisknutou během celého podávání injekce.

Po jediném použití stříkačku vyhodte.

### Zvláštní populace

Přípravek Dynepo není indikován k léčbě anémie spojené s nádorovým onemocněním.

U starších osob nejsou nutné žádné zvláštní úpravy dávky.

U pacientů s homozygotní srpkovou anémií a renálním selháním musí být v případě možnosti udržována celková koncentrace hemoglobinu v rozmezí 7 až 9 g/dl.

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené.

Vzhledem k omezeným zkušenostem, účinnost a bezpečnost o přípravku Dynepo nemohla být hodnocena u pacientů se zhoršenou funkcí jater.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.  
Nekontrolovatelná hypertenze.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů s chronickým selháním ledvin by udržovací koncentrace hemoglobinu neměla přesáhnout horní limit cílové koncentrace hemoglobinu doporučené v bodě 4.2.

Při klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí a závažných kardiovaskulárních příhod v případech podávání přípravků stimulujících erytropoézu (ESA) k cílové hodnotě hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neprokázaly významné přínosy odpovídající podávání epoetinů, pokud je koncentrace hemoglobinu vyšší než hladina nezbytná pro kontrolu příznaků anémie a k tomu, aby se nemuselo přistoupit ke krevní transfúzi.

### Hypertenze

U většiny pacientů s chronickým selháním ledvin se v anamnéze vyskytuje hypertenze. U pacientů léčených přípravkem Dynepo může dojít ke zvýšení tlaku krve nebo ke zhoršení existující hypertenze. Proto je nutné u pacientů léčených přípravkem Dynepo pečlivě monitorovat a kontrolovat hodnoty krevního tlaku. Adekvátní kontrolu krevního tlaku je nutné provádět před zahájením terapie a v jejím průběhu, aby se předešlo akutním komplikacím, jako jsou hypertenzní encefalopatie a související komplikace (záchvaty, cévní mozková příhoda). V případě jakékoliv z těchto příhod je nezbytný okamžitý zákrok lékaře a intenzivní lékařská péče. Zvláštní pozornost je nutné věnovat náhlým bolestem hlavy migrénového typu, které mohou být varovným signálem.

Zvýšení hodnot krevního tlaku může vyžadovat léčbu antihypertenzními léky nebo zvýšení dávky stávající antihypertenzní léčby. Navíc je zapotřebí zvážit úpravu podávané dávky přípravku Dynepo. Pokud zůstanou hodnoty krevního tlaku vysoké, může být zapotřebí dočasně přerušit léčbu přípravkem Dynepo.

Jestliže je hypertenze kontrolována pomocí intenzivnější terapie, je možné znovu začít podávat přípravek Dynepo v nižší dávce.

### Hodnocení koncentrace železa

Během léčby přípravkem Dynepo může dojít k rozvoji absolutního nebo funkčního deficitu železa.

To je nejčastější příčinou nedostatečné reakce pacienta na léčbu erytropoetinem.

Před zahájením léčby přípravkem Dynepo a v jejím průběhu je proto nutné hodnotit stav zásobního železa pacienta, včetně saturace transferinu a sérové koncentrace feritinu. Saturace transferinu by měla být alespoň 20 % a sérová koncentrace feritinu by měla být alespoň 100 ng/ml. Pokud saturace transferinu klesne pod 20 % nebo pokud sérová koncentrace feritinu klesne pod 100 ng/ml, mělo by být podáváno železo. Prakticky u všech pacientů je nezbytné doplňovat železo, aby byla zvýšena nebo se udržela saturace transferinu a hladiny feritinu na hodnotách, které umožňují adekvátní stimulaci erytropoézy přípravkem Dynepo.

U epoetin-rezistentních nebo nedostatečně reagujících pacientů, kteří nevykazují léčebnou reakci na dávku 20 000 IU týdně, je nutné provést další vyšetření anémie, včetně odborného vyšetření hematologem.

U osob s dostatečnou suplementací železa, avšak s neadekvátní odpovědí na léčbu přípravkem Dynepo, je nutné hodnotit a v případě potřeby léčit následující stavy:

- infekce/zánět,
- okultní krvácení,
- hyperparatyroidismus/osteitis fibrosa cystica,
- intoxikace hliníkem,
- hemoglobinopatie, jako je talasemie nebo srpková anémie,
- vitamínové deficity, tj. deficity kyseliny listové nebo vitaminu B12,
- hemolýza,
- maligní nemoci, včetně mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu,
- malnutrice.

### Laboratorní monitorování

Doporučují se pravidelné kontroly krevního obrazu a počtu krevních destiček.

Hladina hemoglobinu se stanovuje jednou týdně dokud se neustálí v rozmezí stanovených cílových hodnot a dokud není stanovena udržovací dávka. Po každé úpravě dávky by měl být hemoglobin

stanovován také jednou týdně, dokud se neustálí v rozmezí cílových hodnot. Poté musí být prováděny kontroly hladiny hemoglobinu v pravidelných intervalech.

Během léčby přípravkem Dynepo musí být pravidelně sledováno chemické složení krve, včetně stanovení hodnot kreatininu a draslíku.

#### Další upozornění

Ačkoliv u přípravku Dynepo nebyla zaznamenána anafylaktoidní reakce, doporučuje se podat první dávku pod lékařským dohledem, protože anafylaktoidní reakce se mohou při podávání erythropoetinu objevit.

Použití přípravku Dynepo u nefrosklerotických pacientů, kteří dosud nejsou léčeni dialýzou, je nutné definovat individuálně vzhledem k tomu, že nelze s jistotou vyloučit případné zrychlení progresu ledvinového selhání.

Pacienti léčení přípravkem Dynepo mohou v průběhu hemodialýzy vyžadovat zvýšenou antikoagulační léčbu, která zabrání srážení krve v arterio-venózním shuntu.

Nesprávné použití epoetinu zdravými osobami může vést k nadměrnému zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu. Tento stav může být provázen životu nebezpečnými kardiovaskulárními komplikacemi.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly prováděny žádné studie týkající se interakcí.

Během léčby přípravkem Dynepo v průběhu klinických studií nebyly hlášeny žádné interakce.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Těhotenství: Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

V případě použití u těhotných žen je nutné zvážit souběžnou substituční léčbu k doplnění železa. Kojení: Není známo, zda se přípravek Dynepo vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že je do mateřského mléka vylučována řada sloučenin, doporučuje se postupovat se zvýšenou opatrností při podávání přípravku Dynepo kojícím ženám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dynepo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Výskyt nežádoucích účinků lze očekávat u zhruba 10% pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, trombóza související se vpichem a bolest hlavy. Klinické zkušenosti s epoetiny nasvědčují tomu, že riziko hypertenze a trombózy lze snížit titrací dávky tak, aby se hladina hemoglobinu pohybovala v rozmezí mezi 10 až 12 g/dl.

Četnost výskytu nežádoucích reakcí, jež se vyskytly během léčby Dynepem, je znázorněna dole v tabulce. Nežádoucí reakce jsou v každé skupině četnosti výskytu řazeny podle klesající závažnosti účinků.

| <b><u>Tělesný systém</u></b>                                   | <b><u>Časté</u><br/>( &gt;1/100, &lt;1/10)</b> | <b><u>Méně časté</u><br/>( &gt;1/1000, &lt;1/100)</b>                                    | <b><u>Vzácné</u><br/>( &gt;1/10000, &lt;1/1000)</b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému:                           |                                                | polycytemie<br>trombocytóza                                                              |                                                     |
| Poruchy nervového systému:                                     | bolesti hlavy                                  |                                                                                          | konvulze                                            |
| Cévní poruchy:                                                 | hypertenze                                     |                                                                                          |                                                     |
| Gastrointestinální poruchy:                                    |                                                | průjem<br>nevolnost                                                                      |                                                     |
| Poruchy kůže a podkoží:                                        |                                                | pruritus                                                                                 |                                                     |
| Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: | trombóza související s místem podání           | bolest reakce v místě aplikace injekce (např. bolest, krvácení), syndrom podobný chřipce |                                                     |

Bylo pozorováno zvýšení hodnot chemické analýzy krve, včetně hodnot kreatininu a draslíku (viz bod 4.4).

#### **4.9 Předávkování**

Maximální dávka epoetinu delta, kterou by bylo možné bezpečně podat v jednorázové dávce nebo ve více dávkách, nebyla stanovena.

Pokud nejsou pečlivě monitorovány hodnoty hemoglobinu a hematokritu a na základě tohoto monitorování se neprovádí náležitá úprava dávky, může vést léčba k polycytemii. Dojde-li k překročení navrženého rozmezí cílových hodnot, je nutné léčbu epoetinem delta dočasně vysadit až do návratu hodnot hemoglobinu a hematokritu do navrženého cílového rozmezí. Podávání epoetinu delta je poté možné obnovit při nižším dávkování (viz bod 4.2).

Dojde-li ke vzniku těžké polycytemie, mohou být ke snížení hladin hemoglobinu indikovány klasické metody (flebotomie).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, ATC kód: B03XA.

Erytropoetin je glykoprotein, který stimuluje tvorbu erytrocytů z prekursorů z oblasti kmenových buněk. Působí jako faktor stimulující mitózu a jako hormon podporující diferenciaci.

Biologická účinnost erytropoetinu byla demonstrována po intravenózní i subkutánní aplikaci u různých zvířecích modelů in vivo (potkani a psi). Po podání epoetinu delta se zvyšuje počet erytrocytů, hodnoty hemoglobinu, počet retikulocytů a rychlost inkorporace značeného železa <sup>59</sup>Fe.

Během klinických hodnocení nebyly na základě klinické odpovědi zjištěny žádné známky tvorby neutralizačních protilátek vůči epoetinu delta u lidí.

Po zastavení podávání se parametry erytropoézy vracejí k výchozím hodnotám v průběhu 1-3 měsíců fáze rekonvalescence. Podkožní podávání vede k obdobné stimulaci erytropoézy jako intravenózní aplikace.

## Pacienti s karcinomem

Přípravek Dynepo není indikován na léčbu anémie související s rakovinou.

Erythropoetin je růstový faktor, který primárně stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se mohou vyskytovat na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

Přežití a progresi nádoru bylo zkoumáno v pěti velkých kontrolovaných studiích epoetinu alfa, beta a darbepoetinu alfa, kterých se zúčastnilo celkem 2833 pacientů; čtyři z těchto studií byly dvojité zaslepené placebem kontrolované studie a jedna byla otevřená studie. Dvou z těchto studií se účastnili pacienti podstupující chemoterapii. Cílová koncentrace hemoglobinu ve dvou studiích byla  $>13$  g/dl a ve zbývajících třech studiích 12-14 g/dL. V otevřené studii neexistoval žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním lidským erythropoetinem a kontrolními skupinami. U čtyř placebem kontrolovaných studií se pohybovala míra rizika u celkové délky přežití od 1,25 do 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie prokázaly trvalé nevysvětlitelné statisticky významné zvýšení mortality u pacientů trpících anémií v souvislosti s různými běžnými maligními nádory, kteří byli léčeni rekombinantními lidskými erythropoetiny v porovnání s kontrolními skupinami. Celkový výsledek délky přežití v klinických studiích nemohl být uspokojivým způsobem vysvětlen rozdíly ve výskytu trombózy a souvisejících komplikací mezi pacienty, kterým byl podáván rekombinantní lidský erythropoetin a pacienty v kontrolní skupině.

Taktéž byla provedena systematická kontrola zahrnující více než 9000 pacientů s rakovinou, kteří se zúčastnili 57 klinických zkoušek. Z metaanalýzy údajů celkového přežití vzešel odhadovaný stupeň rizika přežití 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95% CI: 0,99; 1,18; 42 klinických pokusů a 8167 pacientů). U pacientů léčených rekombinantním lidským erythropoetinem bylo pozorováno zvýšené relativní riziko tromboembolických příhod (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 klinických pokusů a 6769 pacientů). Je zde koherentní důkaz pro tvrzení, že může existovat významné poškození pacientů s rakovinou, kteří jsou léčeni rekombinantním lidským erythropoetinem. V jakém rozsahu se tyto výsledky mohou týkat podávání rekombinantního lidského erythropoetinu pacientům trpícím rakovinou, kteří podstupují léčbu chemoterapií, za účelem dosažení koncentrací hemoglobinu nižších než 13 g/dl, není jasné, protože do hodnocených údajů bylo zařazeno málo pacientů s touto charakteristikou. Délka přežití a progresi nádoru u pacientů s rakovinou, jejichž anémie související s chronickým selháním ledvin se léčí přípravkem Dynepo, nebyla zkoumána. Rozsah kterým se výsledky pozorované ve výše uvedených klinických studiích mohou týkat této populace pacientů je nejasný, zvláště vezmeme-li v úvahu, že dávky podávané v případě indikace selhání ledvin jsou nižší než v případě indikace karcinomu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika erythropoetinu po podání epoetinu delta byla zkoumána u zdravých dobrovolníků a u pacientů s chronickým selháním ledvin. Po intravenózní aplikaci se distribuční objem blíží celkovému objemu v krvi a pohybuje se v rozmezí od 0,063 do 0,097 l/kg. Biologický poločas u nemocných se pohybuje v rozmezí od 4,7 do 13,2 hodin. U zdravých jedinců je biologický poločas přibližně o 50 % kratší. Měřitelné koncentrace erythropoetinu v séru se udržují minimálně po dobu 24 hodin po podání dávky v rozmezí od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Expozice erythropoetinu po podání epoetinu delta se u pacientů úměrně zvyšuje po podání intravenózní dávky od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Po opakované intravenózní aplikaci třikrát týdně nebyla pozorována akumulace epoetinu delta.

Maximální sérové koncentrace po subkutánní aplikaci epoetinu delta se objevují v rozmezí od 8 do 36 hodin po aplikaci. Poločas subkutánně aplikovaného epoetinu delta je delší než u intravenózního podání a u nemocných se pohybuje v rozmezí od 27 do 33 hodin. Biologická dostupnost subkutánně aplikovaného epoetinu delta se pohybuje v rozmezí od 26 % do 36 %.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prováděné s přípravkem Dynepo a epoetinem alfa u březích potkaních a králíků samic neprokázaly žádný teratogenní účinek, avšak naznačily reverzibilní účinky na růst a hematopoézu u potomstva v závislosti na třídě epoetinu.

Účinky zjištěné v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, z čehož vyplývá, že pro klinické použití nejsou příliš relevantní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 20  
Chlorid sodný  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Vzhledem k absenci klinických studií týkajících se kompatibility nelze tento přípravek kombinovat s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

Neotevřené předplněné injekční stříkačky lze uchovávat při teplotě do 25°C maximálně po dobu 5 dnů. Upravené datum použitelnosti pro uchovávání při teplotě do 25°C nesmí překročit datum použitelnosti založené na době použitelnosti 24 měsíců. Po uplynutí 5 dnů uchovávání při teplotě do 25°C je nutno předplněné injekční stříkačky zlikvidovat.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Předplněná injekční stříkačka ze skla typu I s bromobutylovým gumovým uzávěrem, jehly 27G z nerezové oceli opatřené pevným krytem jehly z přírodní gumy a polystyrenu, z polystyrenového pístu a bezpečnostního chrániče jehly. Dostupné je balení s 6 předplněnými injekčními stříkačkami.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci použitého léčivého přípravku či odpadových materiálů vznikajících z tohoto léčivého přípravku a další zacházení s přípravkem**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při subkutánní aplikaci je nutné měnit místa vpichu injekce při každém podání.

Před použitím si prohlédněte předplněnou injekční stříkačku. Lze ji použít pouze v případě, že je roztok čirý, bezbarvý, bez viditelných pevných částic a má konzistenci vody. Stříkačku neprotřepávejte. Delší intenzivní třepání může vést k denaturaci léčivé látky.

Stříkačka je vybavena bezpečnostním chráničem jehly, aby se předešlo poranění o jehlu. Chránič nemá vliv na běžnou manipulaci se stříkačkou a stříkačku je možno v chrániči otáčet. Aplikujte si potřebné množství. Po podání injekce se jehla zakryje při uvolnění pístu bezpečnostním chráničem. Píst ve stříkačce se bude zvedat směrem nahoru, dokud se celá je jehla neskryje.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/02/211/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18.březen 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 18. březen 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uvedeny na internetových stránkách Evropské agentury pro léčiva (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dynepo 2 000 IU/0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetin delta 2 000 IU v 0,5 ml roztoku (4 000 IU/ml).

Epoetin delta je vytvářen v lidských buňkách (HT-1080) pomocí technologieiky aktivace genů. Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý, vodný.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dynepo je indikován k léčbě symptomatické anémie související s chronickým selháním ledvin u dospělých pacientů. Může se používat u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Dynepo musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou anémie související s chronickým selháním ledvin.

Dávkování přípravku Dynepo se musí individuálně upravit tak, aby se udržely cílové koncentrace hemoglobinu v rozmezí od 10 do 12 g/dl.

Příznaky a následky anémie se mohou lišit podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař provedl vyhodnocení klinického stavu a průběhu nemoci u jednotlivých pacientů. Dynepo by se mělo podávat buď subkutánně nebo intravenózně za účelem zvýšení hladiny hemoglobinu na max. 12 g/dl (7,5 mmol/L). Subkutánní podávání se preferuje u pacientů, kteří nepodstupují hemodialýzu, aby nedošlo k napíchnutí periferních žil.

Z důvodu variability jednotlivých pacientů lze u nich příležitostně pozorovat individuální hodnoty hemoglobinu nad i pod požadovanou hladinou. Variabilita hodnot hemoglobinu by se měla kontrolovat upravením dávek, přičemž by se měl sledovat cílový rozsah hladin hemoglobinu 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12g/dl (7,5mmol/l). Je třeba se vyvarovat hladiny hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže jsou popsány pokyny pro odpovídající úpravu dávek v případě překročení hodnot hemoglobinu 12 g/dl (7,5mmol/l) (viz bod Řízení dávek níže).

Je třeba zabránit zvýšení hladiny hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) během čtyř týdnů. Dojde-li k němu, je třeba provést odpovídající úpravu dávky.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby se zajistilo, že se jim bude podávat nejnižší schválená dávka přípravku Dynepo, která zajistí adekvátní kontrolu příznaků anémie.

### Řízení dávek

Úvodní dávka je 50 IU/kg třikrát týdně při intravenózní aplikaci. 50 IU/kg dvakrát týdně při subkutánní aplikaci.

Během prvních tří měsíců po zahájení peritoneální dialýzy nemusí být použití erytropoetinu nezbytné, protože během tohoto období dochází často ke zvýšení hladin hemoglobinu.

Před úpravou dávky je nutné ponechat dostatečný čas ke stanovení citlivosti pacienta na dávkování přípravku Dynepo. Vzhledem k tomu, že k ustálení erytropoézy dochází až po určitém čase, mohou mezi úpravou dávky (tj. zahájením, zvýšením, snížením nebo vysazením dávky) a signifikantními změnami v koncentraci hemoglobinu uplynout přibližně 4 týdny. Proto by se úprava dávkování neměla provádět častěji než jednou za měsíc, pokud nebude na základě klinických dat indikováno jinak.

Dávka se musí snížit o 25 % - 50 % nebo se musí léčba dočasně přerušit a poté obnovit s nižší dávkou, pokud:

- koncentrace hemoglobinu dosáhne  $\geq 12$  g/dl nebo
- růst koncentrace hemoglobinu přesáhne 2 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

Dávka se musí zvýšit o 25 % - 50 %, pokud:

- koncentrace hemoglobinu poklesne pod 10 g/dl a
- růst koncentrace hemoglobinu klesne pod 0,7 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

### Způsob podání

Přípravek Dynepo se může aplikovat intravenózně nebo subkutánně. Podkožní podávání samotným pacientem je možné pouze po poučení zdravotnickým personálem.

Požadovaná týdenní dávka přípravku Dynepo je u subkutánního podání nižší než u intravenózního podání.

Při podkožní aplikaci se celá délka jehly zasune kolmo do podkožní řasy vytvořené mezi palcem a ukazovákem. Kožní řasu je třeba přidržovat stisknutou během celého podávání injekce.

Po jediném použití stříkačku vyhodte.

### Zvláštní populace

Přípravek Dynepo není indikován k léčbě anémie spojené s nádorovým onemocněním.

U starších osob nejsou nutné žádné zvláštní úpravy dávky.

U pacientů s homozygotní srpkovou anémií a renálním selháním musí být v případě možnosti udržována celková koncentrace hemoglobinu v rozmezí 7 až 9 g/dl.

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené.

Vzhledem k omezeným zkušenostem, účinnost a bezpečnost o přípravku Dynepo nemohla být hodnocena u pacientů se zhoršenou funkcí jater.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.  
Nekontrolovatelná hypertenze.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů s chronickým selháním ledvin by udržovací koncentrace hemoglobinu neměla přesáhnout horní limit cílové koncentrace hemoglobinu doporučené v bodě 4.2.

Při klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí a závažných kardiovaskulárních příhod v případech podávání přípravků stimulujících erytropoézu (ESA) k cílové hodnotě hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neprokázaly významné přínosy odpovídající podávání epoetinů, pokud je koncentrace hemoglobinu vyšší než hladina nezbytná pro kontrolu příznaků anémie a k tomu, aby se nemuselo přistoupit ke krevní transfúzi.

### Hypertenze

U většiny pacientů s chronickým selháním ledvin se v anamnéze vyskytuje hypertenze. U pacientů léčených přípravkem Dynepo může dojít ke zvýšení tlaku krve nebo ke zhoršení existující hypertenze. Proto je nutné u pacientů léčených přípravkem Dynepo pečlivě monitorovat a kontrolovat hodnoty krevního tlaku. Adekvátní kontrolu krevního tlaku je nutné provádět před zahájením terapie a v jejím průběhu, aby se předešlo akutním komplikacím, jako jsou hypertenzní encefalopatie a související komplikace (záchvaty, cévní mozková příhoda). V případě jakékoliv z těchto příhod je nezbytný okamžitý zákrok lékaře a intenzivní lékařská péče. Zvláštní pozornost je nutné věnovat náhlým bolestem hlavy migrénového typu, které mohou být varovným signálem.

Zvýšení hodnot krevního tlaku může vyžadovat léčbu antihypertenzními léky nebo zvýšení dávky stávající antihypertenzní léčby. Navíc je zapotřebí zvážit úpravu podávané dávky přípravku Dynepo. Pokud zůstanou hodnoty krevního tlaku vysoké, může být zapotřebí dočasně přerušit léčbu přípravkem Dynepo.

Jestliže je hypertenze kontrolována pomocí intenzivnější terapie, je možné znovu začít podávat přípravek Dynepo v nižší dávce.

### Hodnocení koncentrace železa

Během léčby přípravkem Dynepo může dojít k rozvoji absolutního nebo funkčního deficitu železa. To je nejčastější příčinou nedostatečné reakce pacienta na léčbu erytropoetinem.

Před zahájením léčby přípravkem Dynepo a v jejím průběhu je proto nutné hodnotit stav zásobního železa pacienta, včetně saturace transferinu a sérové koncentrace feritinu. Saturace transferinu by měla být alespoň 20 % a sérová koncentrace feritinu by měla být alespoň 100 ng/ml. Pokud saturace transferinu klesne pod 20 % nebo pokud sérová koncentrace feritinu klesne pod 100 ng/ml, mělo by být podáváno železo. Prakticky u všech pacientů je nezbytné doplňovat železo, aby byla zvýšena nebo se udržela saturace transferinu a hladiny feritinu na hodnotách, které umožňují adekvátní stimulaci erytropoézy přípravkem Dynepo.

U epoetin-rezistentních nebo nedostatečně reagujících pacientů, kteří nevykazují léčebnou reakci na dávku 20 000 IU týdně, je nutné provést další vyšetření anémie, včetně odborného vyšetření hematologem.

U osob s dostatečnou suplementací železa, avšak s neadekvátní odpovědí na léčbu přípravkem Dynepo, je nutné hodnotit a v případě potřeby léčit následující stavy:

- infekce/zánět,
- okultní krvácení,
- hyperparatyroidismus/osteitis fibrosa cystica,
- intoxikace hliníkem,
- hemoglobinopatie, jako je talasemie nebo srpková anémie,
- vitamínové deficity, tj. deficity kyseliny listové nebo vitaminu B12,
- hemolýza,
- maligní nemoci, včetně mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu,
- malnutrice.

### Laboratorní monitorování

Doporučují se pravidelné kontroly krevního obrazu a počtu krevních destiček.

Hladina hemoglobinu se stanovuje jednou týdně dokud se neustálí v rozmezí stanovených cílových hodnot a dokud není stanovena udržovací dávka. Po každé úpravě dávky by měl být hemoglobin

stanovován také jednou týdně, dokud se neustálí v rozmezí cílových hodnot. Poté musí být prováděny kontroly hladiny hemoglobinu v pravidelných intervalech.

Během léčby přípravkem Dynepo musí být pravidelně sledováno chemické složení krve, včetně stanovení hodnot kreatininu a draslíku.

#### Další upozornění

Ačkoliv u přípravku Dynepo nebyla zaznamenána anafylaktoidní reakce, doporučuje se podat první dávku pod lékařským dohledem, protože anafylaktoidní reakce se mohou při podávání erythropoetinu objevit.

Použití přípravku Dynepo u nefrosklerotických pacientů, kteří dosud nejsou léčeni dialýzou, je nutné definovat individuálně vzhledem k tomu, že nelze s jistotou vyloučit případné zrychlení progresu ledvinového selhání.

Pacienti léčení přípravkem Dynepo mohou v průběhu hemodialýzy vyžadovat zvýšenou antikoagulační léčbu, která zabrání srážení krve v arterio-venózním shuntu.

Nesprávné použití epoetinu zdravými osobami může vést k nadměrnému zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu. Tento stav může být provázen životu nebezpečnými kardiovaskulárními komplikacemi.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly prováděny žádné studie týkající se interakcí.

Během léčby přípravkem Dynepo v průběhu klinických studií nebyly hlášeny žádné interakce.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Těhotenství: Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

V případě použití u těhotných žen je nutné zvážit souběžnou substituční léčbu k doplnění železa.

Kojení: Není známo, zda se přípravek Dynepo vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že je do mateřského mléka vylučována řada sloučenin, doporučuje se postupovat se zvýšenou opatrností při podávání přípravku Dynepo kojícím ženám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dynepo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Výskyt nežádoucích účinků lze očekávat u zhruba 10% pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, trombóza související se vpichem a bolest hlavy. Klinické zkušenosti s epoetiny nasvědčují tomu, že riziko hypertenze a trombózy lze snížit titrací dávky tak, aby se hladina hemoglobinu pohybovala v rozmezí mezi 10 až 12 g/dl.

Četnost výskytu nežádoucích reakcí, jež se vyskytly během léčby Dynepem, je znázorněna dole v tabulce. Nežádoucí reakce jsou v každé skupině četnosti výskytu řazeny podle klesající závažnosti účinků.

| <b><u>Tělesný systém</u></b>                                   | <b><u>Časté</u></b><br><b><u>(&gt;1/100, &lt;1/10)</u></b> | <b><u>Méně časté</u></b><br><b><u>(&gt;1/1000, &lt;1/100)</u></b>                        | <b><u>Vzácné</u></b><br><b><u>(&gt;1/10000, &lt;1/1000)</u></b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému:                           |                                                            | polycytemie<br>trombócytóza                                                              |                                                                 |
| Poruchy nervového systému:                                     | bolesti hlavy                                              |                                                                                          | konvulze                                                        |
| Cévní poruchy:                                                 | hypertenze                                                 |                                                                                          |                                                                 |
| Gastrointestinální poruchy:                                    |                                                            | průjem<br>nevolnost                                                                      |                                                                 |
| Poruchy kůže a podkoží:                                        |                                                            | pruritus                                                                                 |                                                                 |
| Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: | trombóza související s místem podání                       | bolest reakce v místě aplikace injekce (např. bolest, krvácení), syndrom podobný chřipce |                                                                 |

Bylo pozorováno zvýšení hodnot chemické analýzy krve, včetně hodnot kreatininu a draslíku (viz bod 4.4).

#### **4.9 Předávkování**

Maximální dávka epoetinu delta, kterou by bylo možné bezpečně podat v jednorázové dávce nebo ve více dávkách, nebyla stanovena.

Pokud nejsou pečlivě monitorovány hodnoty hemoglobinu a hematokritu a na základě tohoto monitorování se neprovádí náležitá úprava dávky, může vést léčba k polycytemii. Dojde-li k překročení navrženého rozmezí cílových hodnot, je nutné léčbu epoetinem delta dočasně vysadit až do návratu hodnot hemoglobinu a hematokritu do navrženého cílového rozmezí. Podávání epoetinu delta je poté možné obnovit při nižším dávkování (viz bod 4.2).

Dojde-li ke vzniku těžké polycytemie, mohou být ke snížení hladin hemoglobinu indikovány klasické metody (flebotomie).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, ATC kód: B03XA.

Erytropoetin je glykoprotein, který stimuluje tvorbu erytrocytů z prekursorů z oblasti kmenových buněk. Působí jako faktor stimulující mitózu a jako hormon podporující diferenciaci.

Biologická účinnost erytropoetinu byla demonstrována po intravenózní i subkutánní aplikaci u různých zvířecích modelů in vivo (potkani a psi). Po podání epoetinu delta se zvyšuje počet erytrocytů, hodnoty hemoglobinu, počet retikulocytů a rychlost inkorporace značeného železa <sup>59</sup>Fe.

Během klinických hodnocení nebyly na základě klinické odpovědi zjištěny žádné známky tvorby neutralizačních protilátek vůči epoetinu delta u lidí.

Po zastavení podávání se parametry erytropoézy vracejí k výchozím hodnotám v průběhu 1-3 měsíců fáze rekonvalescence. Podkožní podávání vede k obdobné stimulaci erytropoézy jako intravenózní aplikace.

## Pacienti s karcinomem

Přípravek Dynepo není indikován na léčbu anémie související s rakovinou.

Erythropoetin je růstový faktor, který primárně stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se mohou vyskytovat na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

Přežití a progresi nádoru bylo zkoumáno v pěti velkých kontrolovaných studiích epoetinu alfa, beta a darbepoetinu alfa, kterých se zúčastnilo celkem 2833 pacientů; čtyři z těchto studií byly dvojité zaslepené placebem kontrolované studie a jedna byla otevřená studie. Dvou z těchto studií se účastnili pacienti podstupující chemoterapii. Cílová koncentrace hemoglobinu ve dvou studiích byla >13 g/dl a ve zbývajících třech studiích 12-14 g/dL. V otevřené studii neexistoval žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním lidským erythropoetinem a kontrolními skupinami. U čtyř placebem kontrolovaných studií se pohybovala míra rizika u celkové délky přežití od 1,25 do 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie prokázaly trvalé nevysvětlitelné statisticky významné zvýšení mortality u pacientů trpících anémií v souvislosti s různými běžnými maligními nádory, kteří byli léčeni rekombinantními lidskými erythropoetiny v porovnání s kontrolními skupinami. Celkový výsledek délky přežití v klinických studiích nemohl být uspokojivým způsobem vysvětlen rozdíly ve výskytu trombózy a souvisejících komplikací mezi pacienty, kterým byl podáván rekombinantní lidský erythropoetin a pacienty v kontrolní skupině.

Taktéž byla provedena systematická kontrola zahrnující více než 9000 pacientů s rakovinou, kteří se zúčastnili 57 klinických zkoušek. Z metaanalýzy údajů celkového přežití vzešel odhadovaný stupeň rizika přežití 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95% CI: 0,99; 1,18; 42 klinických pokusů a 8167 pacientů). U pacientů léčených rekombinantním lidským erythropoetinem bylo pozorováno zvýšené relativní riziko tromboembolických příhod (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 klinických pokusů a 6769 pacientů). Je zde koherentní důkaz pro tvrzení, že může existovat významné poškození pacientů s rakovinou, kteří jsou léčeni rekombinantním lidským erythropoetinem. V jakém rozsahu se tyto výsledky mohou týkat podávání rekombinantního lidského erythropoetinu pacientům trpícím rakovinou, kteří podstupují léčbu chemoterapií, za účelem dosažení koncentrací hemoglobinu nižších než 13 g/dl, není jasné, protože do hodnocených údajů bylo zařazeno málo pacientů s touto charakteristikou. Délka přežití a progresi nádoru u pacientů s rakovinou, jejichž anémie související s chronickým selháním ledvin se léčí přípravkem Dynepo, nebyla zkoumána. Rozsah kterým se výsledky pozorované ve výše uvedených klinických studiích mohou týkat této populace pacientů je nejasný, zvláště vezmeme-li v úvahu, že dávky podávané v případě indikace selhání ledvin jsou nižší než v případě indikace karcinomu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika erythropoetinu po podání epoetinu delta byla zkoumána u zdravých dobrovolníků a u pacientů s chronickým selháním ledvin. Po intravenózní aplikaci se distribuční objem blíží celkovému objemu v krvi a pohybuje se v rozmezí od 0,063 do 0,097 l/kg. Biologický poločas u nemocných se pohybuje v rozmezí od 4,7 do 13,2 hodin. U zdravých jedinců je biologický poločas přibližně o 50 % kratší. Měřitelné koncentrace erythropoetinu v séru se udržují minimálně po dobu 24 hodin po podání dávky v rozmezí od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Expozice erythropoetinu po podání epoetinu delta se u pacientů úměrně zvyšuje po podání intravenózní dávky od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Po opakované intravenózní aplikaci třikrát týdně nebyla pozorována akumulace epoetinu delta.

Maximální sérové koncentrace po subkutánní aplikaci epoetinu delta se objevují v rozmezí od 8 do 36 hodin po aplikaci. Poločas subkutánně aplikovaného epoetinu delta je delší než u intravenózního podání a u nemocných se pohybuje v rozmezí od 27 do 33 hodin. Biologická dostupnost subkutánně aplikovaného epoetinu delta se pohybuje v rozmezí od 26 % do 36 %.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prováděné s přípravkem Dynepo a epoetinem alfa u březích potkaních a králíků samic neprokázaly žádný teratogenní účinek, avšak naznačily reverzibilní účinky na růst a hematopoézu u potomstva v závislosti na třídě epoetinu.

Účinky zjištěné v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, z čehož vyplývá, že pro klinické použití nejsou příliš relevantní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 20  
Chlorid sodný  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Vzhledem k absenci klinických studií týkajících se kompatibility nelze tento přípravek kombinovat s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

Neotevřené předplněné injekční stříkačky lze uchovávat při teplotě do 25°C maximálně po dobu 5 dnů. Upravené datum použitelnosti pro uchovávání při teplotě do 25°C nesmí překročit datum použitelnosti založené na době použitelnosti 24 měsíců. Po uplynutí 5 dnů uchovávání při teplotě do 25°C je nutno předplněné injekční stříkačky zlikvidovat.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Předplněná injekční stříkačka ze skla typu I s bromobutylovým gumovým uzávěrem, jehly 27G z nerezové oceli opatřené pevným krytem jehly z přírodní gumy a polystyrenu, z polystyrenového pístu a bezpečnostního chrániče jehly. Dostupné je balení s 6 předplněnými injekčními stříkačkami.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci použitého léčivého přípravku či odpadových materiálů vznikajících z tohoto léčivého přípravku a další zacházení s přípravkem**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při subkutánní aplikaci je nutné měnit místa vpichu injekce při každém podání.

Před použitím si prohlédněte předplněnou injekční stříkačku. Lze ji použít pouze v případě, že je roztok čirý, bezbarvý, bez viditelných pevných částic a má konzistenci vody. Stříkačku neprotřepávejte. Delší intenzivní třepání může vést k denaturaci léčivé látky.

Stříkačka je vybavena bezpečnostním chráničem jehly, aby se předešlo poranění o jehlu. Chránič nemá vliv na běžnou manipulaci se stříkačkou a stříkačku je možno v chrániči otáčet. Aplikujte si potřebné množství. Po podání injekce se jehla zakryje při uvolnění pístu bezpečnostním chráničem. Píst ve stříkačce se bude zvedat směrem nahoru, dokud se celá je jehla neskryje.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/02/211/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18.březen 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 18. březen 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uvedeny na internetových stránkách Evropské agentury pro léčiva (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dynepo 3 000 IU/0,3 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 3 000 IU v 0,3 ml roztoku (10 000 IU/ml).

Epoetin delta je vytvářen v lidských buňkách (HT-1080) pomocí technologieiky aktivace genů. Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý, vodný.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dynepo je indikován k léčbě symptomatické anémie související s chronickým selháním ledvin u dospělých pacientů. Může se používat u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Dynepo musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou anémie související s chronickým selháním ledvin.

Dávkování přípravku Dynepo se musí individuálně upravit tak, aby se udržely cílové koncentrace hemoglobinu v rozmezí od 10 do 12 g/dl.

Příznaky a následky anémie se mohou lišit podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař provedl vyhodnocení klinického stavu a průběhu nemoci u jednotlivých pacientů. Dynepo by se mělo podávat buď subkutánně nebo intravenózně za účelem zvýšení hladiny hemoglobinu na max. 12 g/dl (7,5 mmol/L). Subkutánní podávání se preferuje u pacientů, kteří nepodstupují hemodialýzu, aby nedošlo k napíchnutí periferních žil.

Z důvodu variability jednotlivých pacientů lze u nich příležitostně pozorovat individuální hodnoty hemoglobinu nad i pod požadovanou hladinou. Variabilita hodnot hemoglobinu by se měla kontrolovat upravením dávek, přičemž by se měl sledovat cílový rozsah hladin hemoglobinu 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12g/dl (7,5mmol/l). Je třeba se vyvarovat hladiny hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže jsou popsány pokyny pro odpovídající úpravu dávek v případě překročení hodnot hemoglobinu 12 g/dl (7,5mmol/l) (viz bod Řízení dávek níže).

Je třeba zabránit zvýšení hladiny hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) během čtyř týdnů. Dojde-li k němu, je třeba provést odpovídající úpravu dávky.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby se zajistilo, že se jim bude podávat nejnižší schválená dávka přípravku Dynepo, která zajistí adekvátní kontrolu příznaků anémie.

### Řízení dávek

Úvodní dávka je 50 IU/kg třikrát týdně při intravenózní aplikaci. 50 IU/kg dvakrát týdně při subkutánní aplikaci.

Během prvních tří měsíců po zahájení peritoneální dialýzy nemusí být použití erytropoetinu nezbytné, protože během tohoto období dochází často ke zvýšení hladin hemoglobinu.

Před úpravou dávky je nutné ponechat dostatečný čas ke stanovení citlivosti pacienta na dávkování přípravku Dynepo. Vzhledem k tomu, že k ustálení erytropoézy dochází až po určitém čase, mohou mezi úpravou dávky (tj. zahájením, zvýšením, snížením nebo vysazením dávky) a signifikantními změnami v koncentraci hemoglobinu uplynout přibližně 4 týdny. Proto by se úprava dávkování neměla provádět častěji než jednou za měsíc, pokud nebude na základě klinických dat indikováno jinak.

Dávka se musí snížit o 25 % - 50 % nebo se musí léčba dočasně přerušit a poté obnovit s nižší dávkou, pokud:

- koncentrace hemoglobinu dosáhne  $\geq 12$  g/dl nebo
- růst koncentrace hemoglobinu přesáhne 2 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

Dávka se musí zvýšit o 25 % - 50 %, pokud:

- koncentrace hemoglobinu poklesne pod 10 g/dl a
- růst koncentrace hemoglobinu klesne pod 0,7 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

### Způsob podání

Přípravek Dynepo se může aplikovat intravenózně nebo subkutánně. Podkožní podávání samotným pacientem je možné pouze po poučení zdravotnickým personálem.

Požadovaná týdenní dávka přípravku Dynepo je u subkutánního podání nižší než u intravenózního podání.

Při podkožní aplikaci se celá délka jehly zasune kolmo do podkožní řasy vytvořené mezi palcem a ukazovákem. Kožní řasu je třeba přidržovat stisknutou během celého podávání injekce.

Po jediném použití stříkačku vyhodte.

### Zvláštní populace

Přípravek Dynepo není indikován k léčbě anémie spojené s nádorovým onemocněním.

U starších osob nejsou nutné žádné zvláštní úpravy dávky.

U pacientů s homozygotní srpkovou anémií a renálním selháním musí být v případě možnosti udržována celková koncentrace hemoglobinu v rozmezí 7 až 9 g/dl.

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené.

Vzhledem k omezeným zkušenostem, účinnost a bezpečnost o přípravku Dynepo nemohla být hodnocena u pacientů se zhoršenou funkcí jater.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.  
Nekontrolovatelná hypertenze.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů s chronickým selháním ledvin by udržovací koncentrace hemoglobinu neměla přesáhnout horní limit cílové koncentrace hemoglobinu doporučené v bodě 4.2.

Při klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí a závažných kardiovaskulárních příhod v případech podávání přípravků stimulujících erytropoézu (ESA) k cílové hodnotě hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neprokázaly významné přínosy odpovídající podávání epoetinů, pokud je koncentrace hemoglobinu vyšší než hladina nezbytná pro kontrolu příznaků anémie a k tomu, aby se nemuselo přistoupit ke krevní transfúzi.

### Hypertenze

U většiny pacientů s chronickým selháním ledvin se v anamnéze vyskytuje hypertenze. U pacientů léčených přípravkem Dynepo může dojít ke zvýšení tlaku krve nebo ke zhoršení existující hypertenze. Proto je nutné u pacientů léčených přípravkem Dynepo pečlivě monitorovat a kontrolovat hodnoty krevního tlaku. Adekvátní kontrolu krevního tlaku je nutné provádět před zahájením terapie a v jejím průběhu, aby se předešlo akutním komplikacím, jako jsou hypertenzní encefalopatie a související komplikace (záchvaty, cévní mozková příhoda). V případě jakékoliv z těchto příhod je nezbytný okamžitý zákrok lékaře a intenzivní lékařská péče. Zvláštní pozornost je nutné věnovat náhlým bolestem hlavy migrénového typu, které mohou být varovným signálem.

Zvýšení hodnot krevního tlaku může vyžadovat léčbu antihypertenzními léky nebo zvýšení dávky stávající antihypertenzní léčby. Navíc je zapotřebí zvážit úpravu podávané dávky přípravku Dynepo. Pokud zůstanou hodnoty krevního tlaku vysoké, může být zapotřebí dočasně přerušit léčbu přípravkem Dynepo.

Jestliže je hypertenze kontrolována pomocí intenzivnější terapie, je možné znovu začít podávat přípravek Dynepo v nižší dávce.

### Hodnocení koncentrace železa

Během léčby přípravkem Dynepo může dojít k rozvoji absolutního nebo funkčního deficitu železa. To je nejčastější příčinou nedostatečné reakce pacienta na léčbu erytropoetinem.

Před zahájením léčby přípravkem Dynepo a v jejím průběhu je proto nutné hodnotit stav zásobního železa pacienta, včetně saturace transferinu a sérové koncentrace feritinu. Saturace transferinu by měla být alespoň 20 % a sérová koncentrace feritinu by měla být alespoň 100 ng/ml. Pokud saturace transferinu klesne pod 20 % nebo pokud sérová koncentrace feritinu klesne pod 100 ng/ml, mělo by být podáváno železo. Prakticky u všech pacientů je nezbytné doplňovat železo, aby byla zvýšena nebo se udržela saturace transferinu a hladiny feritinu na hodnotách, které umožňují adekvátní stimulaci erytropoézy přípravkem Dynepo.

U epoetin-rezistentních nebo nedostatečně reagujících pacientů, kteří nevykazují léčebnou reakci na dávku 20 000 IU týdně, je nutné provést další vyšetření anémie, včetně odborného vyšetření hematologem.

U osob s dostatečnou suplementací železa, avšak s neadekvátní odpovědí na léčbu přípravkem Dynepo, je nutné hodnotit a v případě potřeby léčit následující stavy:

- infekce/zánět,
- okultní krvácení,
- hyperparatyroidismus/osteitis fibrosa cystica,
- intoxikace hliníkem,
- hemoglobinopatie, jako je talasemie nebo srpková anémie,
- vitamínové deficity, tj. deficity kyseliny listové nebo vitaminu B12,
- hemolýza,
- maligní nemoci, včetně mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu,
- malnutrice.

### Laboratorní monitorování

Doporučují se pravidelné kontroly krevního obrazu a počtu krevních destiček.

Hladina hemoglobinu se stanovuje jednou týdně dokud se neustálí v rozmezí stanovených cílových hodnot a dokud není stanovena udržovací dávka. Po každé úpravě dávky by měl být hemoglobin

stanovován také jednou týdně, dokud se neustálí v rozmezí cílových hodnot. Poté musí být prováděny kontroly hladiny hemoglobinu v pravidelných intervalech.

Během léčby přípravkem Dynepo musí být pravidelně sledováno chemické složení krve, včetně stanovení hodnot kreatininu a draslíku.

#### Další upozornění

Ačkoliv u přípravku Dynepo nebyla zaznamenána anafylaktoidní reakce, doporučuje se podat první dávku pod lékařským dohledem, protože anafylaktoidní reakce se mohou při podávání erythropoetinu objevit.

Použití přípravku Dynepo u nefrosklerotických pacientů, kteří dosud nejsou léčeni dialýzou, je nutné definovat individuálně vzhledem k tomu, že nelze s jistotou vyloučit případné zrychlení progresu ledvinového selhání.

Pacienti léčení přípravkem Dynepo mohou v průběhu hemodialýzy vyžadovat zvýšenou antikoagulační léčbu, která zabrání srážení krve v arterio-venózním shuntu.

Nesprávné použití epoetinu zdravými osobami může vést k nadměrnému zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu. Tento stav může být provázen životu nebezpečnými kardiovaskulárními komplikacemi.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly prováděny žádné studie týkající se interakcí.

Během léčby přípravkem Dynepo v průběhu klinických studií nebyly hlášeny žádné interakce.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Těhotenství: Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

V případě použití u těhotných žen je nutné zvážit souběžnou substituční léčbu k doplnění železa. Kojení: Není známo, zda se přípravek Dynepo vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že je do mateřského mléka vylučována řada sloučenin, doporučuje se postupovat se zvýšenou opatrností při podávání přípravku Dynepo kojícím ženám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dynepo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Výskyt nežádoucích účinků lze očekávat u zhruba 10% pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, trombóza související se vpichem a bolest hlavy. Klinické zkušenosti s epoetiny nasvědčují tomu, že riziko hypertenze a trombózy lze snížit titrací dávky tak, aby se hladina hemoglobinu pohybovala v rozmezí mezi 10 až 12 g/dl.

Četnost výskytu nežádoucích reakcí, jež se vyskytly během léčby Dynepem, je znázorněna dole v tabulce. Nežádoucí reakce jsou v každé skupině četnosti výskytu řazeny podle klesající závažnosti účinků.

| <b><u>Tělesný systém</u></b>                                   | <b><u>Časté</u><br/>( &gt;1/100, &lt;1/10)</b> | <b><u>Méně časté</u><br/>( &gt;1/1000, &lt;1/100)</b>                                    | <b><u>Vzácné</u><br/>( &gt;1/10000, &lt;1/1000)</b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému:                           |                                                | polycytemie<br>trombócytóza                                                              |                                                     |
| Poruchy nervového systému:                                     | bolesti hlavy                                  |                                                                                          | konvulze                                            |
| Cévní poruchy:                                                 | hypertenze                                     |                                                                                          |                                                     |
| Gastrointestinální poruchy:                                    |                                                | průjem<br>nevolnost                                                                      |                                                     |
| Poruchy kůže a podkoží:                                        |                                                | pruritus                                                                                 |                                                     |
| Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: | trombóza související s místem podání           | bolest reakce v místě aplikace injekce (např. bolest, krvácení), syndrom podobný chřipce |                                                     |

Bylo pozorováno zvýšení hodnot chemické analýzy krve, včetně hodnot kreatininu a draslíku (viz bod 4.4).

#### **4.9 Předávkování**

Maximální dávka epoetinu delta, kterou by bylo možné bezpečně podat v jednorázové dávce nebo ve více dávkách, nebyla stanovena.

Pokud nejsou pečlivě monitorovány hodnoty hemoglobinu a hematokritu a na základě tohoto monitorování se neprovádí náležitá úprava dávky, může vést léčba k polycytemii. Dojde-li k překročení navrženého rozmezí cílových hodnot, je nutné léčbu epoetinem delta dočasně vysadit až do návratu hodnot hemoglobinu a hematokritu do navrženého cílového rozmezí. Podávání epoetinu delta je poté možné obnovit při nižším dávkování (viz bod 4.2).

Dojde-li ke vzniku těžké polycytemie, mohou být ke snížení hladin hemoglobinu indikovány klasické metody (flebotomie).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, ATC kód: B03XA.

Erytropoetin je glykoprotein, který stimuluje tvorbu erytrocytů z prekursorů z oblasti kmenových buněk. Působí jako faktor stimulující mitózu a jako hormon podporující diferenciaci.

Biologická účinnost erytropoetinu byla demonstrována po intravenózní i subkutánní aplikaci u různých zvířecích modelů in vivo (potkani a psi). Po podání epoetinu delta se zvyšuje počet erytrocytů, hodnoty hemoglobinu, počet retikulocytů a rychlost inkorporace značeného železa <sup>59</sup>Fe.

Během klinických hodnocení nebyly na základě klinické odpovědi zjištěny žádné známky tvorby neutralizačních protilátek vůči epoetinu delta u lidí.

Po zastavení podávání se parametry erytropoézy vracejí k výchozím hodnotám v průběhu 1-3 měsíců fáze rekonvalescence. Podkožní podávání vede k obdobné stimulaci erytropoézy jako intravenózní aplikace.

## Pacienti s karcinomem

Přípravek Dynepo není indikován na léčbu anémie související s rakovinou.

Erythropoetin je růstový faktor, který primárně stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se mohou vyskytovat na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

Přežití a progresi nádoru bylo zkoumáno v pěti velkých kontrolovaných studiích epoetinu alfa, beta a darbepoetinu alfa, kterých se zúčastnilo celkem 2833 pacientů; čtyři z těchto studií byly dvojité zaslepené placebem kontrolované studie a jedna byla otevřená studie. Dvou z těchto studií se účastnili pacienti podstupující chemoterapii. Cílová koncentrace hemoglobinu ve dvou studiích byla  $>13$  g/dl a ve zbývajících třech studiích 12-14 g/dL. V otevřené studii neexistoval žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním lidským erythropoetinem a kontrolními skupinami. U čtyř placebem kontrolovaných studií se pohybovala míra rizika u celkové délky přežití od 1,25 do 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie prokázaly trvalé nevysvětlitelné statisticky významné zvýšení mortality u pacientů trpících anémií v souvislosti s různými běžnými maligními nádory, kteří byli léčeni rekombinantními lidskými erythropoetiny v porovnání s kontrolními skupinami. Celkový výsledek délky přežití v klinických studiích nemohl být uspokojivým způsobem vysvětlen rozdíly ve výskytu trombózy a souvisejících komplikací mezi pacienty, kterým byl podáván rekombinantní lidský erythropoetin a pacienty v kontrolní skupině.

Taktéž byla provedena systematická kontrola zahrnující více než 9000 pacientů s rakovinou, kteří se zúčastnili 57 klinických zkoušek. Z metaanalýzy údajů celkového přežití vzešel odhadovaný stupeň rizika přežití 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95% CI: 0,99; 1,18; 42 klinických pokusů a 8167 pacientů). U pacientů léčených rekombinantním lidským erythropoetinem bylo pozorováno zvýšené relativní riziko tromboembolických příhod (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 klinických pokusů a 6769 pacientů). Je zde koherentní důkaz pro tvrzení, že může existovat významné poškození pacientů s rakovinou, kteří jsou léčeni rekombinantním lidským erythropoetinem. V jakém rozsahu se tyto výsledky mohou týkat podávání rekombinantního lidského erythropoetinu pacientům trpícím rakovinou, kteří podstupují léčbu chemoterapií, za účelem dosažení koncentrací hemoglobinu nižších než 13 g/dl, není jasné, protože do hodnocených údajů bylo zařazeno málo pacientů s touto charakteristikou. Délka přežití a progresi nádoru u pacientů s rakovinou, jejichž anémie související s chronickým selháním ledvin se léčí přípravkem Dynepo, nebyla zkoumána. Rozsah kterým se výsledky pozorované ve výše uvedených klinických studiích mohou týkat této populace pacientů je nejasný, zvláště vezmeme-li v úvahu, že dávky podávané v případě indikace selhání ledvin jsou nižší než v případě indikace karcinomu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika erythropoetinu po podání epoetinu delta byla zkoumána u zdravých dobrovolníků a u pacientů s chronickým selháním ledvin. Po intravenózní aplikaci se distribuční objem blíží celkovému objemu v krvi a pohybuje se v rozmezí od 0,063 do 0,097 l/kg. Biologický poločas u nemocných se pohybuje v rozmezí od 4,7 do 13,2 hodin. U zdravých jedinců je biologický poločas přibližně o 50 % kratší. Měřitelné koncentrace erythropoetinu v séru se udržují minimálně po dobu 24 hodin po podání dávky v rozmezí od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Expozice erythropoetinu po podání epoetinu delta se u pacientů úměrně zvyšuje po podání intravenózní dávky od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Po opakované intravenózní aplikaci třikrát týdně nebyla pozorována akumulace epoetinu delta.

Maximální sérové koncentrace po subkutánní aplikaci epoetinu delta se objevují v rozmezí od 8 do 36 hodin po aplikaci. Poločas subkutánně aplikovaného epoetinu delta je delší než u intravenózního podání a u nemocných se pohybuje v rozmezí od 27 do 33 hodin. Biologická dostupnost subkutánně aplikovaného epoetinu delta se pohybuje v rozmezí od 26 % do 36 %.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prováděné s přípravkem Dynepo a epoetinem alfa u březích potkaních a králíciích samic neprokázaly žádný teratogenní účinek, avšak naznačily reverzibilní účinky na růst a hematopoézu u potomstva v závislosti na třídě epoetinu.

Účinky zjištěné v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, z čehož vyplývá, že pro klinické použití nejsou příliš relevantní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 20  
Chlorid sodný  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Vzhledem k absenci klinických studií týkajících se kompatibility nelze tento přípravek kombinovat s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

Neotevřené předplněné injekční stříkačky lze uchovávat při teplotě do 25°C maximálně po dobu 5 dnů. Upravené datum použitelnosti pro uchovávání při teplotě do 25°C nesmí překročit datum použitelnosti založené na době použitelnosti 24 měsíců. Po uplynutí 5 dnů uchovávání při teplotě do 25°C je nutno předplněné injekční stříkačky zlikvidovat.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Předplněná injekční stříkačka ze skla typu I s bromobutylovým gumovým uzávěrem, jehly 27G z nerezové oceli opatřené pevným krytem jehly z přírodní gumy a polystyrenu, z polystyrenového pístu a bezpečnostního chrániče jehly. Dostupné je balení s 6 předplněnými injekčními stříkačkami.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci použitého léčivého přípravku či odpadových materiálů vznikajících z tohoto léčivého přípravku a další zacházení s přípravkem**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při subkutánní aplikaci je nutné měnit místa vpichu injekce při každém podání.

Před použitím si prohlédněte předplněnou injekční stříkačku. Lze ji použít pouze v případě, že je roztok čirý, bezbarvý, bez viditelných pevných částic a má konzistenci vody. Stříkačku neprotřepávejte. Delší intenzivní třepání může vést k denaturaci léčivé látky.

Stříkačka je vybavena bezpečnostním chráničem jehly, aby se předešlo poranění o jehlu. Chránič nemá vliv na běžnou manipulaci se stříkačkou a stříkačku je možno v chrániči otáčet. Aplikujte si potřebné množství. Po podání injekce se jehla zakryje při uvolnění pístu bezpečnostním chráničem. Píst ve stříkačce se bude zvedat směrem nahoru, dokud se celá je jehla neskryje.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/02/211/003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18.březen 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 18. březen 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uvedeny na internetových stránkách Evropské agentury pro léčiva (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Dynepo 4 000 IU/0,4 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 4 000 IU v 0,4 ml roztoku (10 000 IU/ml).

Epoetin delta je vytvářen v lidských buňkách (HT-1080) pomocí technologie aktivace genů. Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý, vodný.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Dynepo je indikován k léčbě symptomatické anémie související s chronickým selháním ledvin u dospělých pacientů. Může se používat u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčbu přípravkem Dynepo musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou anémie související s chronickým selháním ledvin.

Dávkování přípravku Dynepo se musí individuálně upravit tak, aby se udržely cílové koncentrace hemoglobinu v rozmezí od 10 do 12 g/dl.

Příznaky a následky anémie se mohou lišit podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař provedl vyhodnocení klinického stavu a průběhu nemoci u jednotlivých pacientů. Dynepo by se mělo podávat buď subkutánně nebo intravenózně za účelem zvýšení hladiny hemoglobinu na max. 12 g/dl (7,5 mmol/L). Subkutánní podávání se preferuje u pacientů, kteří nepodstupují hemodialýzu, aby nedošlo k napíchnutí periferních žil.

Z důvodu variability jednotlivých pacientů lze u nich příležitostně pozorovat individuální hodnoty hemoglobinu nad i pod požadovanou hladinou. Variabilita hodnot hemoglobinu by se měla kontrolovat upravením dávek, přičemž by se měl sledovat cílový rozsah hladin hemoglobinu 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12g/dl (7,5mmol/l). Je třeba se vyvarovat hladiny hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže jsou popsány pokyny pro odpovídající úpravu dávek v případě překročení hodnot hemoglobinu 12 g/dl (7,5mmol/l) (viz bod Řízení dávek níže).

Je třeba zabránit zvýšení hladiny hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) během čtyř týdnů. Dojde-li k němu, je třeba provést odpovídající úpravu dávky.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby se zajistilo, že se jim bude podávat nejnižší schválená dávka přípravku Dynepo, která zajistí adekvátní kontrolu příznaků anémie.

### Řízení dávek

Úvodní dávka je 50 IU/kg třikrát týdně při intravenózní aplikaci. 50 IU/kg dvakrát týdně při subkutánní aplikaci.

Během prvních tří měsíců po zahájení peritoneální dialýzy nemusí být použití erytropoetinu nezbytné, protože během tohoto období dochází často ke zvýšení hladin hemoglobinu.

Před úpravou dávky je nutné ponechat dostatečný čas ke stanovení citlivosti pacienta na dávkování přípravku Dynepo. Vzhledem k tomu, že k ustálení erytropoézy dochází až po určitém čase, mohou mezi úpravou dávky (tj. zahájením, zvýšením, snížením nebo vysazením dávky) a signifikantními změnami v koncentraci hemoglobinu uplynout přibližně 4 týdny. Proto by se úprava dávkování neměla provádět častěji než jednou za měsíc, pokud nebude na základě klinických dat indikováno jinak.

Dávka se musí snížit o 25 % - 50 % nebo se musí léčba dočasně přerušit a poté obnovit s nižší dávkou, pokud:

- koncentrace hemoglobinu dosáhne  $\geq 12$  g/dl nebo
- růst koncentrace hemoglobinu přesáhne 2 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

Dávka se musí zvýšit o 25 % - 50 %, pokud:

- koncentrace hemoglobinu poklesne pod 10 g/dl a
- růst koncentrace hemoglobinu klesne pod 0,7 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

### Způsob podání

Přípravek Dynepo se může aplikovat intravenózně nebo subkutánně. Podkožní podávání samotným pacientem je možné pouze po poučení zdravotnickým personálem.

Požadovaná týdenní dávka přípravku Dynepo je u subkutánního podání nižší než u intravenózního podání.

Při podkožní aplikaci se celá délka jehly zasune kolmo do podkožní řasy vytvořené mezi palcem a ukazovákem. Kožní řasu je třeba přidržovat stisknutou během celého podávání injekce.

Po jediném použití stříkačku vyhodte.

### Zvláštní populace

Přípravek Dynepo není indikován k léčbě anémie spojené s nádorovým onemocněním.

U starších osob nejsou nutné žádné zvláštní úpravy dávky.

U pacientů s homozygotní srpkovou anémií a renálním selháním musí být v případě možnosti udržována celková koncentrace hemoglobinu v rozmezí 7 až 9 g/dl.

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené.

Vzhledem k omezeným zkušenostem, účinnost a bezpečnost o přípravku Dynepo nemohla být hodnocena u pacientů se zhoršenou funkcí jater.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.  
Nekontrolovatelná hypertenze.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů s chronickým selháním ledvin by udržovací koncentrace hemoglobinu neměla přesáhnout horní limit cílové koncentrace hemoglobinu doporučené v bodě 4.2.

Při klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí a závažných kardiovaskulárních příhod v případech podávání přípravků stimulujících erytropoézu (ESA) k cílové hodnotě hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neprokázaly významné přínosy odpovídající podávání epoetinů, pokud je koncentrace hemoglobinu vyšší než hladina nezbytná pro kontrolu příznaků anémie a k tomu, aby se nemuselo přistoupit ke krevní transfúzi.

### Hypertenze

U většiny pacientů s chronickým selháním ledvin se v anamnéze vyskytuje hypertenze. U pacientů léčených přípravkem Dynepo může dojít ke zvýšení tlaku krve nebo ke zhoršení existující hypertenze. Proto je nutné u pacientů léčených přípravkem Dynepo pečlivě monitorovat a kontrolovat hodnoty krevního tlaku. Adekvátní kontrolu krevního tlaku je nutné provádět před zahájením terapie a v jejím průběhu, aby se předešlo akutním komplikacím, jako jsou hypertenzní encefalopatie a související komplikace (záchvaty, cévní mozková příhoda). V případě jakékoliv z těchto příhod je nezbytný okamžitý zákrok lékaře a intenzivní lékařská péče. Zvláštní pozornost je nutné věnovat náhlým bolestem hlavy migrénového typu, které mohou být varovným signálem.

Zvýšení hodnot krevního tlaku může vyžadovat léčbu antihypertenzními léky nebo zvýšení dávky stávající antihypertenzní léčby. Navíc je zapotřebí zvážit úpravu podávané dávky přípravku Dynepo. Pokud zůstanou hodnoty krevního tlaku vysoké, může být zapotřebí dočasně přerušit léčbu přípravkem Dynepo.

Jestliže je hypertenze kontrolována pomocí intenzivnější terapie, je možné znovu začít podávat přípravek Dynepo v nižší dávce.

### Hodnocení koncentrace železa

Během léčby přípravkem Dynepo může dojít k rozvoji absolutního nebo funkčního deficitu železa. To je nejčastější příčinou nedostatečné reakce pacienta na léčbu erytropoetinem.

Před zahájením léčby přípravkem Dynepo a v jejím průběhu je proto nutné hodnotit stav zásobního železa pacienta, včetně saturace transferinu a sérové koncentrace feritinu. Saturace transferinu by měla být alespoň 20 % a sérová koncentrace feritinu by měla být alespoň 100 ng/ml. Pokud saturace transferinu klesne pod 20 % nebo pokud sérová koncentrace feritinu klesne pod 100 ng/ml, mělo by být podáváno železo. Prakticky u všech pacientů je nezbytné doplňovat železo, aby byla zvýšena nebo se udržela saturace transferinu a hladiny feritinu na hodnotách, které umožňují adekvátní stimulaci erytropoézy přípravkem Dynepo.

U epoetin-rezistentních nebo nedostatečně reagujících pacientů, kteří nevykazují léčebnou reakci na dávku 20 000 IU týdně, je nutné provést další vyšetření anémie, včetně odborného vyšetření hematologem.

U osob s dostatečnou suplementací železa, avšak s neadekvátní odpovědí na léčbu přípravkem Dynepo, je nutné hodnotit a v případě potřeby léčit následující stavy:

- infekce/zánět,
- okultní krvácení,
- hyperparatyroidismus/osteitis fibrosa cystica,
- intoxikace hliníkem,
- hemoglobinopatie, jako je talasemie nebo srpková anémie,
- vitamínové deficity, tj. deficity kyseliny listové nebo vitamínu B12,
- hemolýza,
- maligní nemoci, včetně mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu,
- malnutrice.

### Laboratorní monitorování

Doporučují se pravidelné kontroly krevního obrazu a počtu krevních destiček.

Hladina hemoglobinu se stanovuje jednou týdně dokud se neustálí v rozmezí stanovených cílových hodnot a dokud není stanovena udržovací dávka. Po každé úpravě dávky by měl být hemoglobin

stanovován také jednou týdně, dokud se neustálí v rozmezí cílových hodnot. Poté musí být prováděny kontroly hladiny hemoglobinu v pravidelných intervalech.

Během léčby přípravkem Dynepo musí být pravidelně sledováno chemické složení krve, včetně stanovení hodnot kreatininu a draslíku.

#### Další upozornění

Ačkoliv u přípravku Dynepo nebyla zaznamenána anafylaktoidní reakce, doporučuje se podat první dávku pod lékařským dohledem, protože anafylaktoidní reakce se mohou při podávání erythropoetinu objevit.

Použití přípravku Dynepo u nefrosklerotických pacientů, kteří dosud nejsou léčeni dialýzou, je nutné definovat individuálně vzhledem k tomu, že nelze s jistotou vyloučit případné zrychlení progresu ledvinového selhání.

Pacienti léčení přípravkem Dynepo mohou v průběhu hemodialýzy vyžadovat zvýšenou antikoagulační léčbu, která zabrání srážení krve v arterio-venózním shuntu.

Nesprávné použití epoetinu zdravými osobami může vést k nadměrnému zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu. Tento stav může být provázen životu nebezpečnými kardiovaskulárními komplikacemi.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly prováděny žádné studie týkající se interakcí.

Během léčby přípravkem Dynepo v průběhu klinických studií nebyly hlášeny žádné interakce.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Těhotenství: Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

V případě použití u těhotných žen je nutné zvážit souběžnou substituční léčbu k doplnění železa. Kojení: Není známo, zda se přípravek Dynepo vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že je do mateřského mléka vylučována řada sloučenin, doporučuje se postupovat se zvýšenou opatrností při podávání přípravku Dynepo kojícím ženám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dynepo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Výskyt nežádoucích účinků lze očekávat u zhruba 10% pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, trombóza související se vpichem a bolest hlavy. Klinické zkušenosti s epoetiny nasvědčují tomu, že riziko hypertenze a trombózy lze snížit titrací dávky tak, aby se hladina hemoglobinu pohybovala v rozmezí mezi 10 až 12 g/dl.

Četnost výskytu nežádoucích reakcí, jež se vyskytly během léčby Dynepem, je znázorněna dole v tabulce. Nežádoucí reakce jsou v každé skupině četnosti výskytu řazeny podle klesající závažnosti účinků.

| <b><u>Tělesný systém</u></b>                                   | <b><u>Časté</u><br/>( &gt;1/100, &lt;1/10)</b> | <b><u>Méně časté</u><br/>( &gt;1/1000, &lt;1/100)</b>                                    | <b><u>Vzácné</u><br/>( &gt;1/10000, &lt;1/1000)</b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému:                           |                                                | polycytemie<br>trombócytóza                                                              |                                                     |
| Poruchy nervového systému:                                     | bolesti hlavy                                  |                                                                                          | konvulze                                            |
| Cévní poruchy:                                                 | hypertenze                                     |                                                                                          |                                                     |
| Gastrointestinální poruchy:                                    |                                                | průjem<br>nevolnost                                                                      |                                                     |
| Poruchy kůže a podkoží:                                        |                                                | pruritus                                                                                 |                                                     |
| Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: | trombóza související s místem podání           | bolest reakce v místě aplikace injekce (např. bolest, krvácení), syndrom podobný chřipce |                                                     |

Bylo pozorováno zvýšení hodnot chemické analýzy krve, včetně hodnot kreatininu a draslíku (viz bod 4.4).

#### **4.9 Předávkování**

Maximální dávka epoetinu delta, kterou by bylo možné bezpečně podat v jednorázové dávce nebo ve více dávkách, nebyla stanovena.

Pokud nejsou pečlivě monitorovány hodnoty hemoglobinu a hematokritu a na základě tohoto monitorování se neprovádí náležitá úprava dávky, může vést léčba k polycytemii. Dojde-li k překročení navrženého rozmezí cílových hodnot, je nutné léčbu epoetinem delta dočasně vysadit až do návratu hodnot hemoglobinu a hematokritu do navrženého cílového rozmezí. Podávání epoetinu delta je poté možné obnovit při nižším dávkování (viz bod 4.2).

Dojde-li ke vzniku těžké polycytemie, mohou být ke snížení hladin hemoglobinu indikovány klasické metody (flebotomie).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, ATC kód: B03XA.

Erytropoetin je glykoprotein, který stimuluje tvorbu erytrocytů z prekursorů z oblasti kmenových buněk. Působí jako faktor stimulující mitózu a jako hormon podporující diferenciaci.

Biologická účinnost erytropoetinu byla demonstrována po intravenózní i subkutánní aplikaci u různých zvířecích modelů in vivo (potkani a psi). Po podání epoetinu delta se zvyšuje počet erytrocytů, hodnoty hemoglobinu, počet retikulocytů a rychlost inkorporace značeného železa <sup>59</sup>Fe.

Během klinických hodnocení nebyly na základě klinické odpovědi zjištěny žádné známky tvorby neutralizačních protilátek vůči epoetinu delta u lidí.

Po zastavení podávání se parametry erytropoézy vracejí k výchozím hodnotám v průběhu 1-3 měsíců fáze rekonvalescence. Podkožní podávání vede k obdobné stimulaci erytropoézy jako intravenózní aplikace.

## Pacienti s karcinomem

Přípravek Dynepo není indikován na léčbu anémie související s rakovinou.

Erythropoetin je růstový faktor, který primárně stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se mohou vyskytovat na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

Přežití a progresi nádoru bylo zkoumáno v pěti velkých kontrolovaných studiích epoetinu alfa, beta a darbepoetinu alfa, kterých se zúčastnilo celkem 2833 pacientů; čtyři z těchto studií byly dvojité zaslepené placebem kontrolované studie a jedna byla otevřená studie. Dvou z těchto studií se účastnili pacienti podstupující chemoterapii. Cílová koncentrace hemoglobinu ve dvou studiích byla >13 g/dl a ve zbývajících třech studiích 12-14 g/dL. V otevřené studii neexistoval žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním lidským erythropoetinem a kontrolními skupinami. U čtyř placebem kontrolovaných studií se pohybovala míra rizika u celkové délky přežití od 1,25 do 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie prokázaly trvalé nevysvětlitelné statisticky významné zvýšení mortality u pacientů trpících anémií v souvislosti s různými běžnými maligními nádory, kteří byli léčeni rekombinantními lidskými erythropoetiny v porovnání s kontrolními skupinami. Celkový výsledek délky přežití v klinických studiích nemohl být uspokojivým způsobem vysvětlen rozdíly ve výskytu trombózy a souvisejících komplikací mezi pacienty, kterým byl podáván rekombinantní lidský erythropoetin a pacienty v kontrolní skupině.

Taktéž byla provedena systematická kontrola zahrnující více než 9000 pacientů s rakovinou, kteří se zúčastnili 57 klinických zkoušek. Z metaanalýzy údajů celkového přežití vzešel odhadovaný stupeň rizika přežití 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95% CI: 0,99; 1,18; 42 klinických pokusů a 8167 pacientů). U pacientů léčených rekombinantním lidským erythropoetinem bylo pozorováno zvýšené relativní riziko tromboembolických příhod (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 klinických pokusů a 6769 pacientů). Je zde koherentní důkaz pro tvrzení, že může existovat významné poškození pacientů s rakovinou, kteří jsou léčeni rekombinantním lidským erythropoetinem. V jakém rozsahu se tyto výsledky mohou týkat podávání rekombinantního lidského erythropoetinu pacientům trpícím rakovinou, kteří podstupují léčbu chemoterapií, za účelem dosažení koncentrací hemoglobinu nižších než 13 g/dl, není jasné, protože do hodnocených údajů bylo zařazeno málo pacientů s touto charakteristikou. Délka přežití a progresi nádoru u pacientů s rakovinou, jejichž anémie související s chronickým selháním ledvin se léčí přípravkem Dynepo, nebyla zkoumána. Rozsah kterým se výsledky pozorované ve výše uvedených klinických studiích mohou týkat této populace pacientů je nejasný, zvláště vezmeme-li v úvahu, že dávky podávané v případě indikace selhání ledvin jsou nižší než v případě indikace karcinomu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika erythropoetinu po podání epoetinu delta byla zkoumána u zdravých dobrovolníků a u pacientů s chronickým selháním ledvin. Po intravenózní aplikaci se distribuční objem blíží celkovému objemu v krvi a pohybuje se v rozmezí od 0,063 do 0,097 l/kg. Biologický poločas u nemocných se pohybuje v rozmezí od 4,7 do 13,2 hodin. U zdravých jedinců je biologický poločas přibližně o 50 % kratší. Měřitelné koncentrace erythropoetinu v séru se udržují minimálně po dobu 24 hodin po podání dávky v rozmezí od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Expozice erythropoetinu po podání epoetinu delta se u pacientů úměrně zvyšuje po podání intravenózní dávky od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Po opakované intravenózní aplikaci třikrát týdně nebyla pozorována akumulace epoetinu delta.

Maximální sérové koncentrace po subkutánní aplikaci epoetinu delta se objevují v rozmezí od 8 do 36 hodin po aplikaci. Poločas subkutánně aplikovaného epoetinu delta je delší než u intravenózního podání a u nemocných se pohybuje v rozmezí od 27 do 33 hodin. Biologická dostupnost subkutánně aplikovaného epoetinu delta se pohybuje v rozmezí od 26 % do 36 %.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prováděné s přípravkem Dynepo a epoetinem alfa u březích potkaních a králíků samic neprokázaly žádný teratogenní účinek, avšak naznačily reverzibilní účinky na růst a hematopoézu u potomstva v závislosti na třídě epoetinu.

Účinky zjištěné v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, z čehož vyplývá, že pro klinické použití nejsou příliš relevantní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 20  
Chlorid sodný  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Vzhledem k absenci klinických studií týkajících se kompatibility nelze tento přípravek kombinovat s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

Neotevřené předplněné injekční stříkačky lze uchovávat při teplotě do 25°C maximálně po dobu 5 dnů. Upravené datum použitelnosti pro uchovávání při teplotě do 25°C nesmí překročit datum použitelnosti založené na době použitelnosti 24 měsíců. Po uplynutí 5 dnů uchovávání při teplotě do 25°C je nutno předplněné injekční stříkačky zlikvidovat.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Předplněná injekční stříkačka ze skla typu I s bromobutylovým gumovým uzávěrem, jehly 27G z nerezové oceli opatřené pevným krytem jehly z přírodní gumy a polystyrenu, z polystyrenového pístu a bezpečnostního chrániče jehly. Dostupné je balení s 6 předplněnými injekčními stříkačkami.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci použitého léčivého přípravku či odpadových materiálů vznikajících z tohoto léčivého přípravku a další zacházení s přípravkem**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při subkutánní aplikaci je nutné měnit místa vpichu injekce při každém podání.

Před použitím si prohlédněte předplněnou injekční stříkačku. Lze ji použít pouze v případě, že je roztok čirý, bezbarvý, bez viditelných pevných částic a má konzistenci vody. Stříkačku neprotřepávejte. Delší intenzivní třepání může vést k denaturaci léčivé látky.

Stříkačka je vybavena bezpečnostním chráničem jehly, aby se předešlo poranění o jehlu. Chránič nemá vliv na běžnou manipulaci se stříkačkou a stříkačku je možno v chrániči otáčet. Aplikujte si potřebné množství. Po podání injekce se jehla zakryje při uvolnění pístu bezpečnostním chráničem. Píst ve stříkačce se bude zvedat směrem nahoru, dokud se celá je jehla neskryje.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/02/211/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18.březen 2002  
Datum posledního prodloužení registrace: 18. březen 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uvedeny na internetových stránkách Evropské agentury pro léčiva (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dynepo 5 000 IU/0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 5 000 IU v 0,5 ml roztoku (10 000 IU/ml).

Epoetin delta je vytvářen v lidských buňkách (HT-1080) pomocí technologieiky aktivace genů. Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý, vodný.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dynepo je indikován k léčbě symptomatické anémie související s chronickým selháním ledvin u dospělých pacientů. Může se používat u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Dynepo musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou anémie související s chronickým selháním ledvin.

Dávkování přípravku Dynepo se musí individuálně upravit tak, aby se udržely cílové koncentrace hemoglobinu v rozmezí od 10 do 12 g/dl.

Příznaky a následky anémie se mohou lišit podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař provedl vyhodnocení klinického stavu a průběhu nemoci u jednotlivých pacientů. Dynepo by se mělo podávat buď subkutánně nebo intravenózně za účelem zvýšení hladiny hemoglobinu na max. 12 g/dl (7,5 mmol/L). Subkutánní podávání se preferuje u pacientů, kteří nepodstupují hemodialýzu, aby nedošlo k napíchnutí periferních žil.

Z důvodu variability jednotlivých pacientů lze u nich příležitostně pozorovat individuální hodnoty hemoglobinu nad i pod požadovanou hladinou. Variabilita hodnot hemoglobinu by se měla kontrolovat upravením dávek, přičemž by se měl sledovat cílový rozsah hladin hemoglobinu 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12g/dl (7,5mmol/l). Je třeba se vyvarovat hladiny hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže jsou popsány pokyny pro odpovídající úpravu dávek v případě překročení hodnot hemoglobinu 12 g/dl (7,5mmol/l) (viz bod Řízení dávek níže).

Je třeba zabránit zvýšení hladiny hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) během čtyř týdnů. Dojde-li k němu, je třeba provést odpovídající úpravu dávky.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby se zajistilo, že se jim bude podávat nejnižší schválená dávka přípravku Dynepo, která zajistí adekvátní kontrolu příznaků anémie.

### Řízení dávek

Úvodní dávka je 50 IU/kg třikrát týdně při intravenózní aplikaci. 50 IU/kg dvakrát týdně při subkutánní aplikaci.

Během prvních tří měsíců po zahájení peritoneální dialýzy nemusí být použití erytropoetinu nezbytné, protože během tohoto období dochází často ke zvýšení hladin hemoglobinu.

Před úpravou dávky je nutné ponechat dostatečný čas ke stanovení citlivosti pacienta na dávkování přípravku Dynepo. Vzhledem k tomu, že k ustálení erytropoézy dochází až po určitém čase, mohou mezi úpravou dávky (tj. zahájením, zvýšením, snížením nebo vysazením dávky) a signifikantními změnami v koncentraci hemoglobinu uplynout přibližně 4 týdny. Proto by se úprava dávkování neměla provádět častěji než jednou za měsíc, pokud nebude na základě klinických dat indikováno jinak.

Dávka se musí snížit o 25 % - 50 % nebo se musí léčba dočasně přerušit a poté obnovit s nižší dávkou, pokud:

- koncentrace hemoglobinu dosáhne  $\geq 12$  g/dl nebo
- růst koncentrace hemoglobinu přesáhne 2 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

Dávka se musí zvýšit o 25 % - 50 %, pokud:

- koncentrace hemoglobinu poklesne pod 10 g/dl a
- růst koncentrace hemoglobinu klesne pod 0,7 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

### Způsob podání

Přípravek Dynepo se může aplikovat intravenózně nebo subkutánně. Podkožní podávání samotným pacientem je možné pouze po poučení zdravotnickým personálem.

Požadovaná týdenní dávka přípravku Dynepo je u subkutánního podání nižší než u intravenózního podání.

Při podkožní aplikaci se celá délka jehly zasune kolmo do podkožní řasy vytvořené mezi palcem a ukazovákem. Kožní řasu je třeba přidržovat stisknutou během celého podávání injekce.

Po jediném použití stříkačku vyhodte.

### Zvláštní populace

Přípravek Dynepo není indikován k léčbě anémie spojené s nádorovým onemocněním.

U starších osob nejsou nutné žádné zvláštní úpravy dávky.

U pacientů s homozygotní srpkovou anémií a renálním selháním musí být v případě možnosti udržována celková koncentrace hemoglobinu v rozmezí 7 až 9 g/dl.

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené.

Vzhledem k omezeným zkušenostem, účinnost a bezpečnost o přípravku Dynepo nemohla být hodnocena u pacientů se zhoršenou funkcí jater.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.  
Nekontrolovatelná hypertenze.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů s chronickým selháním ledvin by udržovací koncentrace hemoglobinu neměla přesáhnout horní limit cílové koncentrace hemoglobinu doporučené v bodě 4.2.

Při klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí a závažných kardiovaskulárních příhod v případech podávání přípravků stimulujících erytropoézu (ESA) k cílové hodnotě hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neprokázaly významné přínosy odpovídající podávání epoetinů, pokud je koncentrace hemoglobinu vyšší než hladina nezbytná pro kontrolu příznaků anémie a k tomu, aby se nemuselo přistoupit ke krevní transfúzi.

### Hypertenze

U většiny pacientů s chronickým selháním ledvin se v anamnéze vyskytuje hypertenze. U pacientů léčených přípravkem Dynepo může dojít ke zvýšení tlaku krve nebo ke zhoršení existující hypertenze. Proto je nutné u pacientů léčených přípravkem Dynepo pečlivě monitorovat a kontrolovat hodnoty krevního tlaku. Adekvátní kontrolu krevního tlaku je nutné provádět před zahájením terapie a v jejím průběhu, aby se předešlo akutním komplikacím, jako jsou hypertenzní encefalopatie a související komplikace (záchvaty, cévní mozková příhoda). V případě jakékoliv z těchto příhod je nezbytný okamžitý zákrok lékaře a intenzivní lékařská péče. Zvláštní pozornost je nutné věnovat náhlým bolestem hlavy migrénového typu, které mohou být varovným signálem.

Zvýšení hodnot krevního tlaku může vyžadovat léčbu antihypertenzními léky nebo zvýšení dávky stávající antihypertenzní léčby. Navíc je zapotřebí zvážit úpravu podávané dávky přípravku Dynepo. Pokud zůstanou hodnoty krevního tlaku vysoké, může být zapotřebí dočasně přerušit léčbu přípravkem Dynepo.

Jestliže je hypertenze kontrolována pomocí intenzivnější terapie, je možné znovu začít podávat přípravek Dynepo v nižší dávce.

### Hodnocení koncentrace železa

Během léčby přípravkem Dynepo může dojít k rozvoji absolutního nebo funkčního deficitu železa. To je nejčastější příčinou nedostatečné reakce pacienta na léčbu erytropoetinem.

Před zahájením léčby přípravkem Dynepo a v jejím průběhu je proto nutné hodnotit stav zásobního železa pacienta, včetně saturace transferinu a sérové koncentrace feritinu. Saturace transferinu by měla být alespoň 20 % a sérová koncentrace feritinu by měla být alespoň 100 ng/ml. Pokud saturace transferinu klesne pod 20 % nebo pokud sérová koncentrace feritinu klesne pod 100 ng/ml, mělo by být podáváno železo. Prakticky u všech pacientů je nezbytné doplňovat železo, aby byla zvýšena nebo se udržela saturace transferinu a hladiny feritinu na hodnotách, které umožňují adekvátní stimulaci erytropoézy přípravkem Dynepo.

U epoetin-rezistentních nebo nedostatečně reagujících pacientů, kteří nevykazují léčebnou reakci na dávku 20 000 IU týdně, je nutné provést další vyšetření anémie, včetně odborného vyšetření hematologem.

U osob s dostatečnou suplementací železa, avšak s neadekvátní odpovědí na léčbu přípravkem Dynepo, je nutné hodnotit a v případě potřeby léčit následující stavy:

- infekce/zánět,
- okultní krvácení,
- hyperparatyroidismus/osteitis fibrosa cystica,
- intoxikace hliníkem,
- hemoglobinopatie, jako je talasemie nebo srpková anémie,
- vitamínové deficity, tj. deficity kyseliny listové nebo vitaminu B12,
- hemolýza,
- maligní nemoci, včetně mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu,
- malnutrice.

### Laboratorní monitorování

Doporučují se pravidelné kontroly krevního obrazu a počtu krevních destiček.

Hladina hemoglobinu se stanovuje jednou týdně dokud se neustálí v rozmezí stanovených cílových hodnot a dokud není stanovena udržovací dávka. Po každé úpravě dávky by měl být hemoglobin

stanovován také jednou týdně, dokud se neustálí v rozmezí cílových hodnot. Poté musí být prováděny kontroly hladiny hemoglobinu v pravidelných intervalech.

Během léčby přípravkem Dynepo musí být pravidelně sledováno chemické složení krve, včetně stanovení hodnot kreatininu a draslíku.

#### Další upozornění

Ačkoliv u přípravku Dynepo nebyla zaznamenána anafylaktoidní reakce, doporučuje se podat první dávku pod lékařským dohledem, protože anafylaktoidní reakce se mohou při podávání erytropoetinu objevit.

Použití přípravku Dynepo u nefrosklerotických pacientů, kteří dosud nejsou léčeni dialýzou, je nutné definovat individuálně vzhledem k tomu, že nelze s jistotou vyloučit případné zrychlení progresu ledvinového selhání.

Pacienti léčení přípravkem Dynepo mohou v průběhu hemodialýzy vyžadovat zvýšenou antikoagulační léčbu, která zabrání srážení krve v arterio-venózním shuntu.

Nesprávné použití epoetinu zdravými osobami může vést k nadměrnému zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu. Tento stav může být provázen životu nebezpečnými kardiovaskulárními komplikacemi.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly prováděny žádné studie týkající se interakcí.

Během léčby přípravkem Dynepo v průběhu klinických studií nebyly hlášeny žádné interakce.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Těhotenství: Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

V případě použití u těhotných žen je nutné zvážit souběžnou substituční léčbu k doplnění železa. Kojení: Není známo, zda se přípravek Dynepo vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že je do mateřského mléka vylučována řada sloučenin, doporučuje se postupovat se zvýšenou opatrností při podávání přípravku Dynepo kojícím ženám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dynepo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Výskyt nežádoucích účinků lze očekávat u zhruba 10% pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, trombóza související se vpichem a bolest hlavy. Klinické zkušenosti s epoetiny nasvědčují tomu, že riziko hypertenze a trombózy lze snížit titrací dávky tak, aby se hladina hemoglobinu pohybovala v rozmezí mezi 10 až 12 g/dl.

Četnost výskytu nežádoucích reakcí, jež se vyskytly během léčby Dynepem, je znázorněna dole v tabulce. Nežádoucí reakce jsou v každé skupině četnosti výskytu řazeny podle klesající závažnosti účinků.

| <b><u>Tělesný systém</u></b>                                   | <b><u>Časté</u></b><br><b><u>(&gt;1/100, &lt;1/10)</u></b> | <b><u>Méně časté</u></b><br><b><u>(&gt;1/1000, &lt;1/100)</u></b>                        | <b><u>Vzácné</u></b><br><b><u>(&gt;1/10000, &lt;1/1000)</u></b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému:                           |                                                            | polycytemie<br>trombócytóza                                                              |                                                                 |
| Poruchy nervového systému:                                     | bolesti hlavy                                              |                                                                                          | konvulze                                                        |
| Cévní poruchy:                                                 | hypertenze                                                 |                                                                                          |                                                                 |
| Gastrointestinální poruchy:                                    |                                                            | průjem<br>nevolnost                                                                      |                                                                 |
| Poruchy kůže a podkoží:                                        |                                                            | pruritus                                                                                 |                                                                 |
| Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: | trombóza související s místem podání                       | bolest reakce v místě aplikace injekce (např. bolest, krvácení), syndrom podobný chřipce |                                                                 |

Bylo pozorováno zvýšení hodnot chemické analýzy krve, včetně hodnot kreatininu a draslíku (viz bod 4.4).

#### **4.9 Předávkování**

Maximální dávka epoetinu delta, kterou by bylo možné bezpečně podat v jednorázové dávce nebo ve více dávkách, nebyla stanovena.

Pokud nejsou pečlivě monitorovány hodnoty hemoglobinu a hematokritu a na základě tohoto monitorování se neprovádí náležitá úprava dávky, může vést léčba k polycytemii. Dojde-li k překročení navrženého rozmezí cílových hodnot, je nutné léčbu epoetinem delta dočasně vysadit až do návratu hodnot hemoglobinu a hematokritu do navrženého cílového rozmezí. Podávání epoetinu delta je poté možné obnovit při nižším dávkování (viz bod 4.2).

Dojde-li ke vzniku těžké polycytemie, mohou být ke snížení hladin hemoglobinu indikovány klasické metody (flebotomie).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, ATC kód: B03XA.

Erytropoetin je glykoprotein, který stimuluje tvorbu erytrocytů z prekursorů z oblasti kmenových buněk. Působí jako faktor stimulující mitózu a jako hormon podporující diferenciaci.

Biologická účinnost erytropoetinu byla demonstrována po intravenózní i subkutánní aplikaci u různých zvířecích modelů in vivo (potkani a psi). Po podání epoetinu delta se zvyšuje počet erytrocytů, hodnoty hemoglobinu, počet retikulocytů a rychlost inkorporace značeného železa <sup>59</sup>Fe.

Během klinických hodnocení nebyly na základě klinické odpovědi zjištěny žádné známky tvorby neutralizačních protilátek vůči epoetinu delta u lidí.

Po zastavení podávání se parametry erytropoézy vracejí k výchozím hodnotám v průběhu 1-3 měsíců fáze rekonvalescence. Podkožní podávání vede k obdobné stimulaci erytropoézy jako intravenózní aplikace.

## Pacienti s karcinomem

Přípravek Dynepo není indikován na léčbu anémie související s rakovinou.

Erythropoetin je růstový faktor, který primárně stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se mohou vyskytovat na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

Přežití a progresi nádoru bylo zkoumáno v pěti velkých kontrolovaných studiích epoetinu alfa, beta a darbepoetinu alfa, kterých se zúčastnilo celkem 2833 pacientů; čtyři z těchto studií byly dvojité zaslepené placebem kontrolované studie a jedna byla otevřená studie. Dvou z těchto studií se účastnili pacienti podstupující chemoterapii. Cílová koncentrace hemoglobinu ve dvou studiích byla  $>13$  g/dl a ve zbývajících třech studiích 12-14 g/dL. V otevřené studii neexistoval žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním lidským erythropoetinem a kontrolními skupinami. U čtyř placebem kontrolovaných studií se pohybovala míra rizika u celkové délky přežití od 1,25 do 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie prokázaly trvalé nevysvětlitelné statisticky významné zvýšení mortality u pacientů trpících anémií v souvislosti s různými běžnými maligními nádory, kteří byli léčeni rekombinantními lidskými erythropoetiny v porovnání s kontrolními skupinami. Celkový výsledek délky přežití v klinických studiích nemohl být uspokojivým způsobem vysvětlen rozdíly ve výskytu trombózy a souvisejících komplikací mezi pacienty, kterým byl podáván rekombinantní lidský erythropoetin a pacienty v kontrolní skupině.

Taktéž byla provedena systematická kontrola zahrnující více než 9000 pacientů s rakovinou, kteří se zúčastnili 57 klinických zkoušek. Z metaanalýzy údajů celkového přežití vzešel odhadovaný stupeň rizika přežití 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95% CI: 0,99; 1,18; 42 klinických pokusů a 8167 pacientů). U pacientů léčených rekombinantním lidským erythropoetinem bylo pozorováno zvýšené relativní riziko tromboembolických příhod (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 klinických pokusů a 6769 pacientů). Je zde koherentní důkaz pro tvrzení, že může existovat významné poškození pacientů s rakovinou, kteří jsou léčeni rekombinantním lidským erythropoetinem. V jakém rozsahu se tyto výsledky mohou týkat podávání rekombinantního lidského erythropoetinu pacientům trpícím rakovinou, kteří podstupují léčbu chemoterapií, za účelem dosažení koncentrací hemoglobinu nižších než 13 g/dl, není jasné, protože do hodnocených údajů bylo zařazeno málo pacientů s touto charakteristikou. Délka přežití a progresi nádoru u pacientů s rakovinou, jejichž anémie související s chronickým selháním ledvin se léčí přípravkem Dynepo, nebyla zkoumána. Rozsah kterým se výsledky pozorované ve výše uvedených klinických studiích mohou týkat této populace pacientů je nejasný, zvláště vezmeme-li v úvahu, že dávky podávané v případě indikace selhání ledvin jsou nižší než v případě indikace karcinomu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika erythropoetinu po podání epoetinu delta byla zkoumána u zdravých dobrovolníků a u pacientů s chronickým selháním ledvin. Po intravenózní aplikaci se distribuční objem blíží celkovému objemu v krvi a pohybuje se v rozmezí od 0,063 do 0,097 l/kg. Biologický poločas u nemocných se pohybuje v rozmezí od 4,7 do 13,2 hodin. U zdravých jedinců je biologický poločas přibližně o 50 % kratší. Měřitelné koncentrace erythropoetinu v séru se udržují minimálně po dobu 24 hodin po podání dávky v rozmezí od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Expozice erythropoetinu po podání epoetinu delta se u pacientů úměrně zvyšuje po podání intravenózní dávky od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Po opakované intravenózní aplikaci třikrát týdně nebyla pozorována akumulace epoetinu delta.

Maximální sérové koncentrace po subkutánní aplikaci epoetinu delta se objevují v rozmezí od 8 do 36 hodin po aplikaci. Poločas subkutánně aplikovaného epoetinu delta je delší než u intravenózního podání a u nemocných se pohybuje v rozmezí od 27 do 33 hodin. Biologická dostupnost subkutánně aplikovaného epoetinu delta se pohybuje v rozmezí od 26 % do 36 %.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prováděné s přípravkem Dynepo a epoetinem alfa u březích potkaních a králíciích samic neprokázaly žádný teratogenní účinek, avšak naznačily reverzibilní účinky na růst a hematopoézu u potomstva v závislosti na třídě epoetinu.

Účinky zjištěné v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, z čehož vyplývá, že pro klinické použití nejsou příliš relevantní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 20  
Chlorid sodný  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Vzhledem k absenci klinických studií týkajících se kompatibility nelze tento přípravek kombinovat s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

Neotevřené předplněné injekční stříkačky lze uchovávat při teplotě do 25°C maximálně po dobu 5 dnů. Upravené datum použitelnosti pro uchovávání při teplotě do 25°C nesmí překročit datum použitelnosti založené na době použitelnosti 24 měsíců. Po uplynutí 5 dnů uchovávání při teplotě do 25°C je nutno předplněné injekční stříkačky zlikvidovat.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Předplněná injekční stříkačka ze skla typu I s bromobutylovým gumovým uzávěrem, jehly 27G z nerezové oceli opatřené pevným krytem jehly z přírodní gumy a polystyrenu, z polystyrenového pístu a bezpečnostního chrániče jehly. Dostupné je balení s 6 předplněnými injekčními stříkačkami.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci použitého léčivého přípravku či odpadových materiálů vznikajících z tohoto léčivého přípravku a další zacházení s přípravkem**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při subkutánní aplikaci je nutné měnit místa vpichu injekce při každém podání.

Před použitím si prohlédněte předplněnou injekční stříkačku. Lze ji použít pouze v případě, že je roztok čirý, bezbarvý, bez viditelných pevných částic a má konzistenci vody. Stříkačku neprotřepávejte. Delší intenzivní třepání může vést k denaturaci léčivé látky.

Stříkačka je vybavena bezpečnostním chráničem jehly, aby se předešlo poranění o jehlu. Chránič nemá vliv na běžnou manipulaci se stříkačkou a stříkačku je možno v chrániči otáčet. Aplikujte si potřebné množství. Po podání injekce se jehla zakryje při uvolnění pístu bezpečnostním chráničem. Píst ve stříkačce se bude zvedat směrem nahoru, dokud se celá je jehla neskryje.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/02/211/010

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18.březen 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 18 březen 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uvedeny na internetových stránkách Evropské agentury pro léčiva (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dynepo 6 000 IU/0,3 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 6 000 IU v 0,3 ml roztoku (20 000 IU/ml).

Epoetin delta je vytvářen v lidských buňkách (HT-1080) pomocí technologieiky aktivace genů. Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý, vodný.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dynepo je indikován k léčbě symptomatické anémie související s chronickým selháním ledvin u dospělých pacientů. Může se používat u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Dynepo musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou anémie související s chronickým selháním ledvin.

Dávkování přípravku Dynepo se musí individuálně upravit tak, aby se udržely cílové koncentrace hemoglobinu v rozmezí od 10 do 12 g/dl.

Příznaky a následky anémie se mohou lišit podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař provedl vyhodnocení klinického stavu a průběhu nemoci u jednotlivých pacientů. Dynepo by se mělo podávat buď subkutánně nebo intravenózně za účelem zvýšení hladiny hemoglobinu na max. 12 g/dl (7,5 mmol/L). Subkutánní podávání se preferuje u pacientů, kteří nepodstupují hemodialýzu, aby nedošlo k napíchnutí periferních žil.

Z důvodu variability jednotlivých pacientů lze u nich příležitostně pozorovat individuální hodnoty hemoglobinu nad i pod požadovanou hladinou. Variabilita hodnot hemoglobinu by se měla kontrolovat upravením dávek, přičemž by se měl sledovat cílový rozsah hladin hemoglobinu 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12g/dl (7,5mmol/l). Je třeba se vyvarovat hladiny hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže jsou popsány pokyny pro odpovídající úpravu dávek v případě překročení hodnot hemoglobinu 12 g/dl (7,5mmol/l) (viz bod Řízení dávek níže).

Je třeba zabránit zvýšení hladiny hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) během čtyř týdnů. Dojde-li k němu, je třeba provést odpovídající úpravu dávky.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby se zajistilo, že se jim bude podávat nejnižší schválená dávka přípravku Dynepo, která zajistí adekvátní kontrolu příznaků anémie.

### Řízení dávek

Úvodní dávka je 50 IU/kg třikrát týdně při intravenózní aplikaci. 50 IU/kg dvakrát týdně při subkutánní aplikaci.

Během prvních tří měsíců po zahájení peritoneální dialýzy nemusí být použití erytropoetinu nezbytné, protože během tohoto období dochází často ke zvýšení hladin hemoglobinu.

Před úpravou dávky je nutné ponechat dostatečný čas ke stanovení citlivosti pacienta na dávkování přípravku Dynepo. Vzhledem k tomu, že k ustálení erytropoézy dochází až po určitém čase, mohou mezi úpravou dávky (tj. zahájením, zvýšením, snížením nebo vysazením dávky) a signifikantními změnami v koncentraci hemoglobinu uplynout přibližně 4 týdny. Proto by se úprava dávkování neměla provádět častěji než jednou za měsíc, pokud nebude na základě klinických dat indikováno jinak.

Dávka se musí snížit o 25 % - 50 % nebo se musí léčba dočasně přerušit a poté obnovit s nižší dávkou, pokud:

- koncentrace hemoglobinu dosáhne  $\geq 12$  g/dl nebo
- růst koncentrace hemoglobinu přesáhne 2 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

Dávka se musí zvýšit o 25 % - 50 %, pokud:

- koncentrace hemoglobinu poklesne pod 10 g/dl a
- růst koncentrace hemoglobinu klesne pod 0,7 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

### Způsob podání

Přípravek Dynepo se může aplikovat intravenózně nebo subkutánně. Podkožní podávání samotným pacientem je možné pouze po poučení zdravotnickým personálem.

Požadovaná týdenní dávka přípravku Dynepo je u subkutánního podání nižší než u intravenózního podání.

Při podkožní aplikaci se celá délka jehly zasune kolmo do podkožní řasy vytvořené mezi palcem a ukazováčkem. Kožní řasu je třeba přidržovat stisknutou během celého podávání injekce.

Po jediném použití stříkačku vyhodte.

### Zvláštní populace

Přípravek Dynepo není indikován k léčbě anémie spojené s nádorovým onemocněním.

U starších osob nejsou nutné žádné zvláštní úpravy dávky.

U pacientů s homozygotní srpkovou anémií a renálním selháním musí být v případě možnosti udržována celková koncentrace hemoglobinu v rozmezí 7 až 9 g/dl.

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené.

Vzhledem k omezeným zkušenostem, účinnost a bezpečnost o přípravku Dynepo nemohla být hodnocena u pacientů se zhoršenou funkcí jater.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.  
Nekontrolovatelná hypertenze.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů s chronickým selháním ledvin by údržovací koncentrace hemoglobinu neměla přesáhnout horní limit cílové koncentrace hemoglobinu doporučené v bodě 4.2.

Při klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí a závažných kardiovaskulárních příhod v případech podávání přípravků stimulujících erytropoézu (ESA) k cílové hodnotě hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neprokázaly významné přínosy odpovídající podávání epoetinů, pokud je koncentrace hemoglobinu vyšší než hladina nezbytná pro kontrolu příznaků anémie a k tomu, aby se nemuselo přistoupit ke krevní transfúzi.

### Hypertenze

U většiny pacientů s chronickým selháním ledvin se v anamnéze vyskytuje hypertenze. U pacientů léčených přípravkem Dynepo může dojít ke zvýšení tlaku krve nebo ke zhoršení existující hypertenze. Proto je nutné u pacientů léčených přípravkem Dynepo pečlivě monitorovat a kontrolovat hodnoty krevního tlaku. Adekvátní kontrolu krevního tlaku je nutné provádět před zahájením terapie a v jejím průběhu, aby se předešlo akutním komplikacím, jako jsou hypertenzní encefalopatie a související komplikace (záchvaty, cévní mozková příhoda). V případě jakékoliv z těchto příhod je nezbytný okamžitý zákrok lékaře a intenzivní lékařská péče. Zvláštní pozornost je nutné věnovat náhlým bolestem hlavy migrénového typu, které mohou být varovným signálem.

Zvýšení hodnot krevního tlaku může vyžadovat léčbu antihypertenzními léky nebo zvýšení dávky stávající antihypertenzní léčby. Navíc je zapotřebí zvážit úpravu podávané dávky přípravku Dynepo. Pokud zůstanou hodnoty krevního tlaku vysoké, může být zapotřebí dočasně přerušit léčbu přípravkem Dynepo.

Jestliže je hypertenze kontrolována pomocí intenzivnější terapie, je možné znovu začít podávat přípravek Dynepo v nižší dávce.

### Hodnocení koncentrace železa

Během léčby přípravkem Dynepo může dojít k rozvoji absolutního nebo funkčního deficitu železa. To je nejčastější příčinou nedostatečné reakce pacienta na léčbu erytropoetinem.

Před zahájením léčby přípravkem Dynepo a v jejím průběhu je proto nutné hodnotit stav zásobního železa pacienta, včetně saturace transferinu a sérové koncentrace feritinu. Saturace transferinu by měla být alespoň 20 % a sérová koncentrace feritinu by měla být alespoň 100 ng/ml. Pokud saturace transferinu klesne pod 20 % nebo pokud sérová koncentrace feritinu klesne pod 100 ng/ml, mělo by být podáváno železo. Prakticky u všech pacientů je nezbytné doplňovat železo, aby byla zvýšena nebo se udržela saturace transferinu a hladiny feritinu na hodnotách, které umožňují adekvátní stimulaci erytropoézy přípravkem Dynepo.

U epoetin-rezistentních nebo nedostatečně reagujících pacientů, kteří nevykazují léčebnou reakci na dávku 20 000 IU týdně, je nutné provést další vyšetření anémie, včetně odborného vyšetření hematologem.

U osob s dostatečnou suplementací železa, avšak s neadekvátní odpovědí na léčbu přípravkem Dynepo, je nutné hodnotit a v případě potřeby léčit následující stavy:

- infekce/zánět,
- okultní krvácení,
- hyperparatyroidismus/osteitis fibrosa cystica,
- intoxikace hliníkem,
- hemoglobinopatie, jako je talasemie nebo srpková anémie,
- vitamínové deficity, tj. deficity kyseliny listové nebo vitamínu B12,
- hemolýza,
- maligní nemoci, včetně mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu,
- malnutrice.

### Laboratorní monitorování

Doporučují se pravidelné kontroly krevního obrazu a počtu krevních destiček.

Hladina hemoglobinu se stanovuje jednou týdně dokud se neustálí v rozmezí stanovených cílových hodnot a dokud není stanovena udržovací dávka. Po každé úpravě dávky by měl být hemoglobin

stanovován také jednou týdně, dokud se neustálí v rozmezí cílových hodnot. Poté musí být prováděny kontroly hladiny hemoglobinu v pravidelných intervalech.

Během léčby přípravkem Dynepo musí být pravidelně sledováno chemické složení krve, včetně stanovení hodnot kreatininu a draslíku.

#### Další upozornění

Ačkoliv u přípravku Dynepo nebyla zaznamenána anafylaktoidní reakce, doporučuje se podat první dávku pod lékařským dohledem, protože anafylaktoidní reakce se mohou při podávání erythropoetinu objevit.

Použití přípravku Dynepo u nefrosklerotických pacientů, kteří dosud nejsou léčeni dialýzou, je nutné definovat individuálně vzhledem k tomu, že nelze s jistotou vyloučit případné zrychlení progresu ledvinového selhání.

Pacienti léčení přípravkem Dynepo mohou v průběhu hemodialýzy vyžadovat zvýšenou antikoagulační léčbu, která zabrání srážení krve v arterio-venózním shuntu.

Nesprávné použití epoetinu zdravými osobami může vést k nadměrnému zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu. Tento stav může být provázen životu nebezpečnými kardiovaskulárními komplikacemi.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly prováděny žádné studie týkající se interakcí.

Během léčby přípravkem Dynepo v průběhu klinických studií nebyly hlášeny žádné interakce.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Těhotenství: Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

V případě použití u těhotných žen je nutné zvážit souběžnou substituční léčbu k doplnění železa. Kojení: Není známo, zda se přípravek Dynepo vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že je do mateřského mléka vylučována řada sloučenin, doporučuje se postupovat se zvýšenou opatrností při podávání přípravku Dynepo kojícím ženám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dynepo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Výskyt nežádoucích účinků lze očekávat u zhruba 10% pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, trombóza související se vpichem a bolest hlavy. Klinické zkušenosti s epoetiny nasvědčují tomu, že riziko hypertenze a trombózy lze snížit titrací dávky tak, aby se hladina hemoglobinu pohybovala v rozmezí mezi 10 až 12 g/dl.

Četnost výskytu nežádoucích reakcí, jež se vyskytly během léčby Dynepem, je znázorněna dole v tabulce. Nežádoucí reakce jsou v každé skupině četnosti výskytu řazeny podle klesající závažnosti účinků.

| <b><u>Tělesný systém</u></b>                                   | <b><u>Časté</u></b><br><b><u>(&gt;1/100, &lt;1/10)</u></b> | <b><u>Méně časté</u></b><br><b><u>(&gt;1/1000, &lt;1/100)</u></b>                        | <b><u>Vzácné</u></b><br><b><u>(&gt;1/10000, &lt;1/1000)</u></b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému:                           |                                                            | polycytemie<br>trombócytóza                                                              |                                                                 |
| Poruchy nervového systému:                                     | bolesti hlavy                                              |                                                                                          | konvulze                                                        |
| Cévní poruchy:                                                 | hypertenze                                                 |                                                                                          |                                                                 |
| Gastrointestinální poruchy:                                    |                                                            | průjem<br>nevolnost                                                                      |                                                                 |
| Poruchy kůže a podkoží:                                        |                                                            | pruritus                                                                                 |                                                                 |
| Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: | trombóza související s místem podání                       | bolest reakce v místě aplikace injekce (např. bolest, krvácení), syndrom podobný chřipce |                                                                 |

Bylo pozorováno zvýšení hodnot chemické analýzy krve, včetně hodnot kreatininu a draslíku (viz bod 4.4).

#### **4.9 Předávkování**

Maximální dávka epoetinu delta, kterou by bylo možné bezpečně podat v jednorázové dávce nebo ve více dávkách, nebyla stanovena.

Pokud nejsou pečlivě monitorovány hodnoty hemoglobinu a hematokritu a na základě tohoto monitorování se neprovádí náležitá úprava dávky, může vést léčba k polycytemii. Dojde-li k překročení navrženého rozmezí cílových hodnot, je nutné léčbu epoetinem delta dočasně vysadit až do návratu hodnot hemoglobinu a hematokritu do navrženého cílového rozmezí. Podávání epoetinu delta je poté možné obnovit při nižším dávkování (viz bod 4.2).

Dojde-li ke vzniku těžké polycytemie, mohou být ke snížení hladin hemoglobinu indikovány klasické metody (flebotomie).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, ATC kód: B03XA.

Erytropoetin je glykoprotein, který stimuluje tvorbu erytrocytů z prekursorů z oblasti kmenových buněk. Působí jako faktor stimulující mitózu a jako hormon podporující diferenciaci.

Biologická účinnost erytropoetinu byla demonstrována po intravenózní i subkutánní aplikaci u různých zvířecích modelů in vivo (potkani a psi). Po podání epoetinu delta se zvyšuje počet erytrocytů, hodnoty hemoglobinu, počet retikulocytů a rychlost inkorporace značeného železa <sup>59</sup>Fe.

Během klinických hodnocení nebyly na základě klinické odpovědi zjištěny žádné známky tvorby neutralizačních protilátek vůči epoetinu delta u lidí.

Po zastavení podávání se parametry erytropoézy vracejí k výchozím hodnotám v průběhu 1-3 měsíců fáze rekonvalescence. Podkožní podávání vede k obdobné stimulaci erytropoézy jako intravenózní aplikace.

## Pacienti s karcinomem

Přípravek Dynepo není indikován na léčbu anémie související s rakovinou.

Erythropoetin je růstový faktor, který primárně stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se mohou vyskytovat na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

Přežití a progresi nádoru bylo zkoumáno v pěti velkých kontrolovaných studiích epoetinu alfa, beta a darbepoetinu alfa, kterých se zúčastnilo celkem 2833 pacientů; čtyři z těchto studií byly dvojité zaslepené placebem kontrolované studie a jedna byla otevřená studie. Dvou z těchto studií se účastnili pacienti podstupující chemoterapii. Cílová koncentrace hemoglobinu ve dvou studiích byla  $>13$  g/dl a ve zbývajících třech studiích 12-14 g/dL. V otevřené studii neexistoval žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním lidským erythropoetinem a kontrolními skupinami. U čtyř placebem kontrolovaných studií se pohybovala míra rizika u celkové délky přežití od 1,25 do 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie prokázaly trvalé nevysvětlitelné statisticky významné zvýšení mortality u pacientů trpících anémií v souvislosti s různými běžnými maligními nádory, kteří byli léčeni rekombinantními lidskými erythropoetiny v porovnání s kontrolními skupinami. Celkový výsledek délky přežití v klinických studiích nemohl být uspokojivým způsobem vysvětlen rozdíly ve výskytu trombózy a souvisejících komplikací mezi pacienty, kterým byl podáván rekombinantní lidský erythropoetin a pacienty v kontrolní skupině.

Taktéž byla provedena systematická kontrola zahrnující více než 9000 pacientů s rakovinou, kteří se zúčastnili 57 klinických zkoušek. Z metaanalýzy údajů celkového přežití vzešel odhadovaný stupeň rizika přežití 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95% CI: 0,99; 1,18; 42 klinických pokusů a 8167 pacientů). U pacientů léčených rekombinantním lidským erythropoetinem bylo pozorováno zvýšené relativní riziko tromboembolických příhod (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 klinických pokusů a 6769 pacientů). Je zde konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat významné poškození pacientů s rakovinou, kteří jsou léčeni rekombinantním lidským erythropoetinem. V jakém rozsahu se tyto výsledky mohou týkat podávání rekombinantního lidského erythropoetinu pacientům trpícím rakovinou, kteří podstupují léčbu chemoterapií, za účelem dosažení koncentrací hemoglobinu nižších než 13 g/dl, není jasné, protože do hodnocených údajů bylo zařazeno málo pacientů s touto charakteristikou. Délka přežití a progresi nádoru u pacientů s rakovinou, jejichž anémie související s chronickým selháním ledvin se léčí přípravkem Dynepo, nebyla zkoumána. Rozsah kterým se výsledky pozorované ve výše uvedených klinických studiích mohou týkat této populace pacientů je nejasný, zvláště vezmeme-li v úvahu, že dávky podávané v případech indikace selhání ledvin jsou nižší než v případech indikace karcinomu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika erythropoetinu po podání epoetinu delta byla zkoumána u zdravých dobrovolníků a u pacientů s chronickým selháním ledvin. Po intravenózní aplikaci se distribuční objem blíží celkovému objemu v krvi a pohybuje se v rozmezí od 0,063 do 0,097 l/kg. Biologický poločas u nemocných se pohybuje v rozmezí od 4,7 do 13,2 hodin. U zdravých jedinců je biologický poločas přibližně o 50 % kratší. Měřitelné koncentrace erythropoetinu v séru se udržují minimálně po dobu 24 hodin po podání dávky v rozmezí od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Expozice erythropoetinu po podání epoetinu delta se u pacientů úměrně zvyšuje po podání intravenózní dávky od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Po opakované intravenózní aplikaci třikrát týdně nebyla pozorována akumulace epoetinu delta.

Maximální sérové koncentrace po subkutánní aplikaci epoetinu delta se objevují v rozmezí od 8 do 36 hodin po aplikaci. Poločas subkutánně aplikovaného epoetinu delta je delší než u intravenózního podání a u nemocných se pohybuje v rozmezí od 27 do 33 hodin. Biologická dostupnost subkutánně aplikovaného epoetinu delta se pohybuje v rozmezí od 26 % do 36 %.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech prováděné s přípravkem Dynepo a epoetinem alfa u březích potkaních a králíků samic neprokázaly žádný teratogenní účinek, avšak naznačily reverzibilní účinky na růst a hematopoézu u potomstva v závislosti na třídě epoetinu.

Účinky zjištěné v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, z čehož vyplývá, že pro klinické použití nejsou příliš relevantní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 20  
Chlorid sodný  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Vzhledem k absenci klinických studií týkajících se kompatibility nelze tento přípravek kombinovat s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

Neotevřené předplněné injekční stříkačky lze uchovávat při teplotě do 25°C maximálně po dobu 5 dnů. Upravené datum použitelnosti pro uchovávání při teplotě do 25°C nesmí překročit datum použitelnosti založené na době použitelnosti 24 měsíců. Po uplynutí 5 dnů uchovávání při teplotě do 25°C je nutno předplněné injekční stříkačky zlikvidovat.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Předplněná injekční stříkačka ze skla typu I s bromobutylovým gumovým uzávěrem, jehly 27G z nerezové oceli opatřené pevným krytem jehly z přírodní gumy a polystyrenu, z polystyrenového pístu a bezpečnostního chrániče jehly. Dostupné je balení s 6 předplněnými injekčními stříkačkami.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci použitého léčivého přípravku či odpadových materiálů vznikajících z tohoto léčivého přípravku a další zacházení s přípravkem**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při subkutánní aplikaci je nutné měnit místa vpichu injekce při každém podání.

Před použitím si prohlédněte předplněnou injekční stříkačku. Lze ji použít pouze v případě, že je roztok čirý, bezbarvý, bez viditelných pevných částic a má konzistenci vody. Stříkačku neprotřepávejte. Delší intenzivní třepání může vést k denaturaci léčivé látky.

Stříkačka je vybavena bezpečnostním chráničem jehly, aby se předešlo poranění o jehlu. Chránič nemá vliv na běžnou manipulaci se stříkačkou a stříkačku je možno v chrániči otáčet. Aplikujte si potřebné množství. Po podání injekce se jehla zakryje při uvolnění pístu bezpečnostním chráničem. Píst ve stříkačce se bude zvedat směrem nahoru, dokud se celá je jehla neskryje.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/02/211/011

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18.březen 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 18. březen 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uvedeny na internetových stránkách Evropské agentury pro léčiva (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Dynepo 8 000 IU/0,4 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 8 000 IU v 0,4 ml roztoku (20 000 IU/ml).

Epoetin delta je vytvářen v lidských buňkách (HT-1080) pomocí technologie aktivace genů. Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý, vodný.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Dynepo je indikován k léčbě symptomatické anémie související s chronickým selháním ledvin u dospělých pacientů. Může se používat u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčbu přípravkem Dynepo musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou anémie související s chronickým selháním ledvin.

Dávkování přípravku Dynepo se musí individuálně upravit tak, aby se udržely cílové koncentrace hemoglobinu v rozmezí od 10 do 12 g/dl.

Příznaky a následky anémie se mohou lišit podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař provedl vyhodnocení klinického stavu a průběhu nemoci u jednotlivých pacientů. Dynepo by se mělo podávat buď subkutánně nebo intravenózně za účelem zvýšení hladiny hemoglobinu na max. 12 g/dl (7,5 mmol/L). Subkutánní podávání se preferuje u pacientů, kteří nepodstupují hemodialýzu, aby nedošlo k napíchnutí periferních žil.

Z důvodu variability jednotlivých pacientů lze u nich příležitostně pozorovat individuální hodnoty hemoglobinu nad i pod požadovanou hladinou. Variabilita hodnot hemoglobinu by se měla kontrolovat upravením dávek, přičemž by se měl sledovat cílový rozsah hladin hemoglobinu 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12g/dl (7,5mmol/l). Je třeba se vyvarovat hladiny hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže jsou popsány pokyny pro odpovídající úpravu dávek v případě překročení hodnot hemoglobinu 12 g/dl (7,5mmol/l) (viz bod Řízení dávek níže).

Je třeba zabránit zvýšení hladiny hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) během čtyř týdnů. Dojde-li k němu, je třeba provést odpovídající úpravu dávky.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby se zajistilo, že se jim bude podávat nejnižší schválená dávka přípravku Dynepo, která zajistí adekvátní kontrolu příznaků anémie.

### Řízení dávek

Úvodní dávka je 50 IU/kg třikrát týdně při intravenózní aplikaci. 50 IU/kg dvakrát týdně při subkutánní aplikaci.

Během prvních tří měsíců po zahájení peritoneální dialýzy nemusí být použití erytropoetinu nezbytné, protože během tohoto období dochází často ke zvýšení hladin hemoglobinu.

Před úpravou dávky je nutné ponechat dostatečný čas ke stanovení citlivosti pacienta na dávkování přípravku Dynepo. Vzhledem k tomu, že k ustálení erytropoézy dochází až po určitém čase, mohou mezi úpravou dávky (tj. zahájením, zvýšením, snížením nebo vysazením dávky) a signifikantními změnami v koncentraci hemoglobinu uplynout přibližně 4 týdny. Proto by se úprava dávkování neměla provádět častěji než jednou za měsíc, pokud nebude na základě klinických dat indikováno jinak.

Dávka se musí snížit o 25 % - 50 % nebo se musí léčba dočasně přerušit a poté obnovit s nižší dávkou, pokud:

- koncentrace hemoglobinu dosáhne  $\geq 12$  g/dl nebo
- růst koncentrace hemoglobinu přesáhne 2 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

Dávka se musí zvýšit o 25 % - 50 %, pokud:

- koncentrace hemoglobinu poklesne pod 10 g/dl a
- růst koncentrace hemoglobinu klesne pod 0,7 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

### Způsob podání

Přípravek Dynepo se může aplikovat intravenózně nebo subkutánně. Podkožní podávání samotným pacientem je možné pouze po poučení zdravotnickým personálem.

Požadovaná týdenní dávka přípravku Dynepo je u subkutánního podání nižší než u intravenózního podání.

Při podkožní aplikaci se celá délka jehly zasune kolmo do podkožní řasy vytvořené mezi palcem a ukazovákem. Kožní řasu je třeba přidržovat stisknutou během celého podávání injekce.

Po jediném použití stříkačku vyhodte.

### Zvláštní populace

Přípravek Dynepo není indikován k léčbě anémie spojené s nádorovým onemocněním.

U starších osob nejsou nutné žádné zvláštní úpravy dávky.

U pacientů s homozygotní srpkovou anémií a renálním selháním musí být v případě možnosti udržována celková koncentrace hemoglobinu v rozmezí 7 až 9 g/dl.

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené.

Vzhledem k omezeným zkušenostem, účinnost a bezpečnost o přípravku Dynepo nemohla být hodnocena u pacientů se zhoršenou funkcí jater.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.  
Nekontrolovatelná hypertenze.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů s chronickým selháním ledvin by udržovací koncentrace hemoglobinu neměla přesáhnout horní limit cílové koncentrace hemoglobinu doporučené v bodě 4.2.

Při klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí a závažných kardiovaskulárních příhod v případech podávání přípravků stimulujících erytropoézu (ESA) k cílové hodnotě hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neprokázaly významné přínosy odpovídající podávání epoetinů, pokud je koncentrace hemoglobinu vyšší než hladina nezbytná pro kontrolu příznaků anémie a k tomu, aby se nemuselo přistoupit ke krevní transfúzi.

### Hypertenze

U většiny pacientů s chronickým selháním ledvin se v anamnéze vyskytuje hypertenze. U pacientů léčených přípravkem Dynepo může dojít ke zvýšení tlaku krve nebo ke zhoršení existující hypertenze. Proto je nutné u pacientů léčených přípravkem Dynepo pečlivě monitorovat a kontrolovat hodnoty krevního tlaku. Adekvátní kontrolu krevního tlaku je nutné provádět před zahájením terapie a v jejím průběhu, aby se předešlo akutním komplikacím, jako jsou hypertenzní encefalopatie a související komplikace (záchvaty, cévní mozková příhoda). V případě jakékoliv z těchto příhod je nezbytný okamžitý zákrok lékaře a intenzivní lékařská péče. Zvláštní pozornost je nutné věnovat náhlým bolestem hlavy migrénového typu, které mohou být varovným signálem.

Zvýšení hodnot krevního tlaku může vyžadovat léčbu antihypertenzními léky nebo zvýšení dávky stávající antihypertenzní léčby. Navíc je zapotřebí zvážit úpravu podávané dávky přípravku Dynepo. Pokud zůstanou hodnoty krevního tlaku vysoké, může být zapotřebí dočasně přerušit léčbu přípravkem Dynepo.

Jestliže je hypertenze kontrolována pomocí intenzivnější terapie, je možné znovu začít podávat přípravek Dynepo v nižší dávce.

### Hodnocení koncentrace železa

Během léčby přípravkem Dynepo může dojít k rozvoji absolutního nebo funkčního deficitu železa. To je nejčastější příčinou nedostatečné reakce pacienta na léčbu erytropoetinem.

Před zahájením léčby přípravkem Dynepo a v jejím průběhu je proto nutné hodnotit stav zásobního železa pacienta, včetně saturace transferinu a sérové koncentrace feritinu. Saturace transferinu by měla být alespoň 20 % a sérová koncentrace feritinu by měla být alespoň 100 ng/ml. Pokud saturace transferinu klesne pod 20 % nebo pokud sérová koncentrace feritinu klesne pod 100 ng/ml, mělo by být podáváno železo. Prakticky u všech pacientů je nezbytné doplňovat železo, aby byla zvýšena nebo se udržela saturace transferinu a hladiny feritinu na hodnotách, které umožňují adekvátní stimulaci erytropoézy přípravkem Dynepo.

U epoetin-rezistentních nebo nedostatečně reagujících pacientů, kteří nevykazují léčebnou reakci na dávku 20 000 IU týdně, je nutné provést další vyšetření anémie, včetně odborného vyšetření hematologem.

U osob s dostatečnou suplementací železa, avšak s neadekvátní odpovědí na léčbu přípravkem Dynepo, je nutné hodnotit a v případě potřeby léčit následující stavy:

- infekce/zánět,
- okultní krvácení,
- hyperparatyroidismus/osteitis fibrosa cystica,
- intoxikace hliníkem,
- hemoglobinopatie, jako je talasemie nebo srpková anémie,
- vitamínové deficity, tj. deficity kyseliny listové nebo vitaminu B12,
- hemolýza,
- maligní nemoci, včetně mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu,
- malnutrice.

### Laboratorní monitorování

Doporučují se pravidelné kontroly krevního obrazu a počtu krevních destiček.

Hladina hemoglobinu se stanovuje jednou týdně dokud se neustálí v rozmezí stanovených cílových hodnot a dokud není stanovena udržovací dávka. Po každé úpravě dávky by měl být hemoglobin

stanovován také jednou týdně, dokud se neustálí v rozmezí cílových hodnot. Poté musí být prováděny kontroly hladiny hemoglobinu v pravidelných intervalech.

Během léčby přípravkem Dynepo musí být pravidelně sledováno chemické složení krve, včetně stanovení hodnot kreatininu a draslíku.

#### Další upozornění

Ačkoliv u přípravku Dynepo nebyla zaznamenána anafylaktoidní reakce, doporučuje se podat první dávku pod lékařským dohledem, protože anafylaktoidní reakce se mohou při podávání erythropoetinu objevit.

Použití přípravku Dynepo u nefrosklerotických pacientů, kteří dosud nejsou léčeni dialýzou, je nutné definovat individuálně vzhledem k tomu, že nelze s jistotou vyloučit případné zrychlení progresu ledvinového selhání.

Pacienti léčení přípravkem Dynepo mohou v průběhu hemodialýzy vyžadovat zvýšenou antikoagulační léčbu, která zabrání srážení krve v arterio-venózním shuntu.

Nesprávné použití epoetinu zdravými osobami může vést k nadměrnému zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu. Tento stav může být provázen životu nebezpečnými kardiovaskulárními komplikacemi.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly prováděny žádné studie týkající se interakcí.

Během léčby přípravkem Dynepo v průběhu klinických studií nebyly hlášeny žádné interakce.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Těhotenství: Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

V případě použití u těhotných žen je nutné zvážit souběžnou substituční léčbu k doplnění železa. Kojení: Není známo, zda se přípravek Dynepo vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že je do mateřského mléka vylučována řada sloučenin, doporučuje se postupovat se zvýšenou opatrností při podávání přípravku Dynepo kojícím ženám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dynepo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Výskyt nežádoucích účinků lze očekávat u zhruba 10% pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, trombóza související se vpichem a bolest hlavy. Klinické zkušenosti s epoetiny nasvědčují tomu, že riziko hypertenze a trombózy lze snížit titrací dávky tak, aby se hladina hemoglobinu pohybovala v rozmezí mezi 10 až 12 g/dl.

Četnost výskytu nežádoucích reakcí, jež se vyskytly během léčby Dynepem, je znázorněna dole v tabulce. Nežádoucí reakce jsou v každé skupině četnosti výskytu řazeny podle klesající závažnosti účinků.

| <b><u>Tělesný systém</u></b>                                   | <b><u>Časté</u><br/>( &gt;1/100, &lt;1/10)</b> | <b><u>Méně časté</u><br/>( &gt;1/1000, &lt;1/100)</b>                                    | <b><u>Vzácné</u><br/>( &gt;1/10000, &lt;1/1000)</b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému:                           |                                                | polycytemie<br>trombócytóza                                                              |                                                     |
| Poruchy nervového systému:                                     | bolesti hlavy                                  |                                                                                          | konvulze                                            |
| Cévní poruchy:                                                 | hypertenze                                     |                                                                                          |                                                     |
| Gastrointestinální poruchy:                                    |                                                | průjem<br>nevolnost                                                                      |                                                     |
| Poruchy kůže a podkoží:                                        |                                                | pruritus                                                                                 |                                                     |
| Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: | trombóza související s místem podání           | bolest reakce v místě aplikace injekce (např. bolest, krvácení), syndrom podobný chřipce |                                                     |

Bylo pozorováno zvýšení hodnot chemické analýzy krve, včetně hodnot kreatininu a draslíku (viz bod 4.4).

#### 4.9 Předávkování

Maximální dávka epoetinu delta, kterou by bylo možné bezpečně podat v jednorázové dávce nebo ve více dávkách, nebyla stanovena.

Pokud nejsou pečlivě monitorovány hodnoty hemoglobinu a hematokritu a na základě tohoto monitorování se neprovádí náležitá úprava dávky, může vést léčba k polycytemii. Dojde-li k překročení navrženého rozmezí cílových hodnot, je nutné léčbu epoetinem delta dočasně vysadit až do návratu hodnot hemoglobinu a hematokritu do navrženého cílového rozmezí. Podávání epoetinu delta je poté možné obnovit při nižším dávkování (viz bod 4.2).

Dojde-li ke vzniku těžké polycytemie, mohou být ke snížení hladin hemoglobinu indikovány klasické metody (flebotomie).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, ATC kód: B03XA.

Erytropoetin je glykoprotein, který stimuluje tvorbu erytrocytů z prekursorů z oblasti kmenových buněk. Působí jako faktor stimulující mitózu a jako hormon podporující diferenciaci.

Biologická účinnost erytropoetinu byla demonstrována po intravenózní i subkutánní aplikaci u různých zvířecích modelů in vivo (potkani a psi). Po podání epoetinu delta se zvyšuje počet erytrocytů, hodnoty hemoglobinu, počet retikulocytů a rychlost inkorporace značeného železa <sup>59</sup>Fe.

Během klinických hodnocení nebyly na základě klinické odpovědi zjištěny žádné známky tvorby neutralizačních protilátek vůči epoetinu delta u lidí.

Po zastavení podávání se parametry erytropoézy vracejí k výchozím hodnotám v průběhu 1-3 měsíců fáze rekonvalescence. Podkožní podávání vede k obdobné stimulaci erytropoézy jako intravenózní aplikace.

## Pacienti s karcinomem

Přípravek Dynepo není indikován na léčbu anémie související s rakovinou.

Erythropoetin je růstový faktor, který primárně stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se mohou vyskytovat na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

Přežití a progresi nádoru bylo zkoumáno v pěti velkých kontrolovaných studiích epoetinu alfa, beta a darbepoetinu alfa, kterých se zúčastnilo celkem 2833 pacientů; čtyři z těchto studií byly dvojité zaslepené placebem kontrolované studie a jedna byla otevřená studie. Dvou z těchto studií se účastnili pacienti podstupující chemoterapii. Cílová koncentrace hemoglobinu ve dvou studiích byla  $>13$  g/dl a ve zbývajících třech studiích 12-14 g/dL. V otevřené studii neexistoval žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním lidským erythropoetinem a kontrolními skupinami. U čtyř placebem kontrolovaných studií se pohybovala míra rizika u celkové délky přežití od 1,25 do 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie prokázaly trvalé nevysvětlitelné statisticky významné zvýšení mortality u pacientů trpících anémií v souvislosti s různými běžnými maligními nádory, kteří byli léčeni rekombinantními lidskými erythropoetiny v porovnání s kontrolními skupinami. Celkový výsledek délky přežití v klinických studiích nemohl být uspokojivým způsobem vysvětlen rozdíly ve výskytu trombózy a souvisejících komplikací mezi pacienty, kterým byl podáván rekombinantní lidský erythropoetin a pacienty v kontrolní skupině.

Taktéž byla provedena systematická kontrola zahrnující více než 9000 pacientů s rakovinou, kteří se zúčastnili 57 klinických zkoušek. Z metaanalýzy údajů celkového přežití vzešel odhadovaný stupeň rizika přežití 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95% CI: 0,99; 1,18; 42 klinických pokusů a 8167 pacientů). U pacientů léčených rekombinantním lidským erythropoetinem bylo pozorováno zvýšené relativní riziko tromboembolických příhod (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 klinických pokusů a 6769 pacientů). Je zde koherentní důkaz pro tvrzení, že může existovat významné poškození pacientů s rakovinou, kteří jsou léčeni rekombinantním lidským erythropoetinem. V jakém rozsahu se tyto výsledky mohou týkat podávání rekombinantního lidského erythropoetinu pacientům trpícím rakovinou, kteří podstupují léčbu chemoterapií, za účelem dosažení koncentrací hemoglobinu nižších než 13 g/dl, není jasné, protože do hodnocených údajů bylo zařazeno málo pacientů s touto charakteristikou. Délka přežití a progresi nádoru u pacientů s rakovinou, jejichž anémie související s chronickým selháním ledvin se léčí přípravkem Dynepo, nebyla zkoumána. Rozsah kterým se výsledky pozorované ve výše uvedených klinických studiích mohou týkat této populace pacientů je nejasný, zvláště vezmeme-li v úvahu, že dávky podávané v případě indikace selhání ledvin jsou nižší než v případě indikace karcinomu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika erythropoetinu po podání epoetinu delta byla zkoumána u zdravých dobrovolníků a u pacientů s chronickým selháním ledvin. Po intravenózní aplikaci se distribuční objem blíží celkovému objemu v krvi a pohybuje se v rozmezí od 0,063 do 0,097 l/kg. Biologický poločas u nemocných se pohybuje v rozmezí od 4,7 do 13,2 hodin. U zdravých jedinců je biologický poločas přibližně o 50 % kratší. Měřitelné koncentrace erythropoetinu v séru se udržují minimálně po dobu 24 hodin po podání dávky v rozmezí od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Expozice erythropoetinu po podání epoetinu delta se u pacientů úměrně zvyšuje po podání intravenózní dávky od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Po opakované intravenózní aplikaci třikrát týdně nebyla pozorována akumulace epoetinu delta.

Maximální sérové koncentrace po subkutánní aplikaci epoetinu delta se objevují v rozmezí od 8 do 36 hodin po aplikaci. Poločas subkutánně aplikovaného epoetinu delta je delší než u intravenózního podání a u nemocných se pohybuje v rozmezí od 27 do 33 hodin. Biologická dostupnost subkutánně aplikovaného epoetinu delta se pohybuje v rozmezí od 26 % do 36 %.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prováděné s přípravkem Dynepo a epoetinem alfa u březích potkaních a králíků samic neprokázaly žádný teratogenní účinek, avšak naznačily reverzibilní účinky na růst a hematopoézu u potomstva v závislosti na třídě epoetinu.

Účinky zjištěné v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, z čehož vyplývá, že pro klinické použití nejsou příliš relevantní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 20  
Chlorid sodný  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Vzhledem k absenci klinických studií týkajících se kompatibility nelze tento přípravek kombinovat s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

Neotevřené předplněné injekční stříkačky lze uchovávat při teplotě do 25°C maximálně po dobu 5 dnů. Upravené datum použitelnosti pro uchovávání při teplotě do 25°C nesmí překročit datum použitelnosti založené na době použitelnosti 24 měsíců. Po uplynutí 5 dnů uchovávání při teplotě do 25°C je nutno předplněné injekční stříkačky zlikvidovat.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Předplněná injekční stříkačka ze skla typu I s bromobutylovým gumovým uzávěrem, jehly 27G z nerezové oceli opatřené pevným krytem jehly z přírodní gumy a polystyrenu, z polystyrenového pístu a bezpečnostního chrániče jehly. Dostupné je balení s 6 předplněnými injekčními stříkačkami.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci použitého léčivého přípravku či odpadových materiálů vznikajících z tohoto léčivého přípravku a další zacházení s přípravkem**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při subkutánní aplikaci je nutné měnit místa vpichu injekce při každém podání.

Před použitím si prohlédněte předplněnou injekční stříkačku. Lze ji použít pouze v případě, že je roztok čirý, bezbarvý, bez viditelných pevných částic a má konzistenci vody. Stříkačku neprotřepávejte. Delší intenzivní třepání může vést k denaturaci léčivé látky.

Stříkačka je vybavena bezpečnostním chráničem jehly, aby se předešlo poranění o jehlu. Chránič nemá vliv na běžnou manipulaci se stříkačkou a stříkačku je možno v chrániči otáčet. Aplikujte si potřebné množství. Po podání injekce se jehla zakryje při uvolnění pístu bezpečnostním chráničem. Píst ve stříkačce se bude zvedat směrem nahoru, dokud se celá je jehla neskryje.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/02/211/012

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18.březen 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 18. březen 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uvedeny na internetových stránkách Evropské agentury pro léčiva (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dynepo 10 000 IU/0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 10 000 IU v 0,5 ml roztoku (20 000 IU/ml).

Epoetin delta je vytvářen v lidských buňkách (HT-1080) pomocí technologieiky aktivace genů. Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý, vodný.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dynepo je indikován k léčbě symptomatické anémie související s chronickým selháním ledvin u dospělých pacientů. Může se používat u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Dynepo musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou anémie související s chronickým selháním ledvin.

Dávkování přípravku Dynepo se musí individuálně upravit tak, aby se udržely cílové koncentrace hemoglobinu v rozmezí od 10 do 12 g/dl.

Příznaky a následky anémie se mohou lišit podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař provedl vyhodnocení klinického stavu a průběhu nemoci u jednotlivých pacientů. Dynepo by se mělo podávat buď subkutánně nebo intravenózně za účelem zvýšení hladiny hemoglobinu na max. 12 g/dl (7,5 mmol/L). Subkutánní podávání se preferuje u pacientů, kteří nepodstupují hemodialýzu, aby nedošlo k napíchnutí periferních žil.

Z důvodu variability jednotlivých pacientů lze u nich příležitostně pozorovat individuální hodnoty hemoglobinu nad i pod požadovanou hladinou. Variabilita hodnot hemoglobinu by se měla kontrolovat upravením dávek, přičemž by se měl sledovat cílový rozsah hladin hemoglobinu 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12g/dl (7,5mmol/l). Je třeba se vyvarovat hladiny hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže jsou popsány pokyny pro odpovídající úpravu dávek v případě překročení hodnot hemoglobinu 12 g/dl (7,5mmol/l) (viz bod Řízení dávek níže).

Je třeba zabránit zvýšení hladiny hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) během čtyř týdnů. Dojde-li k němu, je třeba provést odpovídající úpravu dávky.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby se zajistilo, že se jim bude podávat nejnižší schválená dávka přípravku Dynepo, která zajistí adekvátní kontrolu příznaků anémie.

### Řízení dávek

Úvodní dávka je 50 IU/kg třikrát týdně při intravenózní aplikaci. 50 IU/kg dvakrát týdně při subkutánní aplikaci.

Během prvních tří měsíců po zahájení peritoneální dialýzy nemusí být použití erytropoetinu nezbytné, protože během tohoto období dochází často ke zvýšení hladin hemoglobinu.

Před úpravou dávky je nutné ponechat dostatečný čas ke stanovení citlivosti pacienta na dávkování přípravku Dynepo. Vzhledem k tomu, že k ustálení erytropoézy dochází až po určitém čase, mohou mezi úpravou dávky (tj. zahájením, zvýšením, snížením nebo vysazením dávky) a signifikantními změnami v koncentraci hemoglobinu uplynout přibližně 4 týdny. Proto by se úprava dávkování neměla provádět častěji než jednou za měsíc, pokud nebude na základě klinických dat indikováno jinak.

Dávka se musí snížit o 25 % - 50 % nebo se musí léčba dočasně přerušit a poté obnovit s nižší dávkou, pokud:

- koncentrace hemoglobinu dosáhne  $\geq 12$  g/dl nebo
- růst koncentrace hemoglobinu přesáhne 2 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

Dávka se musí zvýšit o 25 % - 50 %, pokud:

- koncentrace hemoglobinu poklesne pod 10 g/dl a
- růst koncentrace hemoglobinu klesne pod 0,7 g/dl za jakékoliv období 4 týdnů.

### Způsob podání

Přípravek Dynepo se může aplikovat intravenózně nebo subkutánně. Podkožní podávání samotným pacientem je možné pouze po poučení zdravotnickým personálem.

Požadovaná týdenní dávka přípravku Dynepo je u subkutánního podání nižší než u intravenózního podání.

Při podkožní aplikaci se celá délka jehly zasune kolmo do podkožní řasy vytvořené mezi palcem a ukazováčkem. Kožní řasu je třeba přidržovat stisknutou během celého podávání injekce.

Po jediném použití stříkačku vyhodte.

### Zvláštní populace

Přípravek Dynepo není indikován k léčbě anémie spojené s nádorovým onemocněním.

U starších osob nejsou nutné žádné zvláštní úpravy dávky.

U pacientů s homozygotní srpkovou anémií a renálním selháním musí být v případě možnosti udržována celková koncentrace hemoglobinu v rozmezí 7 až 9 g/dl.

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené.

Vzhledem k omezeným zkušenostem, účinnost a bezpečnost o přípravku Dynepo nemohla být hodnocena u pacientů se zhoršenou funkcí jater.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.  
Nekontrolovatelná hypertenze.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů s chronickým selháním ledvin by údržovací koncentrace hemoglobinu neměla přesáhnout horní limit cílové koncentrace hemoglobinu doporučené v bodě 4.2.

Při klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí a závažných kardiovaskulárních příhod v případech podávání přípravků stimulujících erytropoézu (ESA) k cílové hodnotě hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neprokázaly významné přínosy odpovídající podávání epoetinů, pokud je koncentrace hemoglobinu vyšší než hladina nezbytná pro kontrolu příznaků anémie a k tomu, aby se nemuselo přistoupit ke krevní transfúzi.

### Hypertenze

U většiny pacientů s chronickým selháním ledvin se v anamnéze vyskytuje hypertenze. U pacientů léčených přípravkem Dynepo může dojít ke zvýšení tlaku krve nebo ke zhoršení existující hypertenze. Proto je nutné u pacientů léčených přípravkem Dynepo pečlivě monitorovat a kontrolovat hodnoty krevního tlaku. Adekvátní kontrolu krevního tlaku je nutné provádět před zahájením terapie a v jejím průběhu, aby se předešlo akutním komplikacím, jako jsou hypertenzní encefalopatie a související komplikace (záchvaty, cévní mozková příhoda). V případě jakékoliv z těchto příhod je nezbytný okamžitý zákrok lékaře a intenzivní lékařská péče. Zvláštní pozornost je nutné věnovat náhlým bolestem hlavy migrénového typu, které mohou být varovným signálem.

Zvýšení hodnot krevního tlaku může vyžadovat léčbu antihypertenzními léky nebo zvýšení dávky stávající antihypertenzní léčby. Navíc je zapotřebí zvážit úpravu podávané dávky přípravku Dynepo. Pokud zůstanou hodnoty krevního tlaku vysoké, může být zapotřebí dočasně přerušit léčbu přípravkem Dynepo.

Jestliže je hypertenze kontrolována pomocí intenzivnější terapie, je možné znovu začít podávat přípravek Dynepo v nižší dávce.

### Hodnocení koncentrace železa

Během léčby přípravkem Dynepo může dojít k rozvoji absolutního nebo funkčního deficitu železa. To je nejčastější příčinou nedostatečné reakce pacienta na léčbu erytropoetinem.

Před zahájením léčby přípravkem Dynepo a v jejím průběhu je proto nutné hodnotit stav zásobního železa pacienta, včetně saturace transferinu a sérové koncentrace feritinu. Saturace transferinu by měla být alespoň 20 % a sérová koncentrace feritinu by měla být alespoň 100 ng/ml. Pokud saturace transferinu klesne pod 20 % nebo pokud sérová koncentrace feritinu klesne pod 100 ng/ml, mělo by být podáváno železo. Prakticky u všech pacientů je nezbytné doplňovat železo, aby byla zvýšena nebo se udržela saturace transferinu a hladiny feritinu na hodnotách, které umožňují adekvátní stimulaci erytropoézy přípravkem Dynepo.

U epoetin-rezistentních nebo nedostatečně reagujících pacientů, kteří nevykazují léčebnou reakci na dávku 20 000 IU týdně, je nutné provést další vyšetření anémie, včetně odborného vyšetření hematologem.

U osob s dostatečnou suplementací železa, avšak s neadekvátní odpovědí na léčbu přípravkem Dynepo, je nutné hodnotit a v případě potřeby léčit následující stavy:

- infekce/zánět,
- okultní krvácení,
- hyperparatyroidismus/osteitis fibrosa cystica,
- intoxikace hliníkem,
- hemoglobinopatie, jako je talasemie nebo srpková anémie,
- vitamínové deficity, tj. deficity kyseliny listové nebo vitamínu B12,
- hemolýza,
- maligní nemoci, včetně mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu,
- malnutrice.

### Laboratorní monitorování

Doporučují se pravidelné kontroly krevního obrazu a počtu krevních destiček.

Hladina hemoglobinu se stanovuje jednou týdně dokud se neustálí v rozmezí stanovených cílových hodnot a dokud není stanovena udržovací dávka. Po každé úpravě dávky by měl být hemoglobin

stanovován také jednou týdně, dokud se neustálí v rozmezí cílových hodnot. Poté musí být prováděny kontroly hladiny hemoglobinu v pravidelných intervalech.

Během léčby přípravkem Dynepo musí být pravidelně sledováno chemické složení krve, včetně stanovení hodnot kreatininu a draslíku.

#### Další upozornění

Ačkoliv u přípravku Dynepo nebyla zaznamenána anafylaktoidní reakce, doporučuje se podat první dávku pod lékařským dohledem, protože anafylaktoidní reakce se mohou při podávání erythropoetinu objevit.

Použití přípravku Dynepo u nefrosklerotických pacientů, kteří dosud nejsou léčeni dialýzou, je nutné definovat individuálně vzhledem k tomu, že nelze s jistotou vyloučit případné zrychlení progresu ledvinového selhání.

Pacienti léčení přípravkem Dynepo mohou v průběhu hemodialýzy vyžadovat zvýšenou antikoagulační léčbu, která zabrání srážení krve v arterio-venózním shuntu.

Nesprávné použití epoetinu zdravými osobami může vést k nadměrnému zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu. Tento stav může být provázen životu nebezpečnými kardiovaskulárními komplikacemi.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly prováděny žádné studie týkající se interakcí.

Během léčby přípravkem Dynepo v průběhu klinických studií nebyly hlášeny žádné interakce.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Těhotenství: Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

V případě použití u těhotných žen je nutné zvážit souběžnou substituční léčbu k doplnění železa.

Kojení: Není známo, zda se přípravek Dynepo vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že je do mateřského mléka vylučována řada sloučenin, doporučuje se postupovat se zvýšenou opatrností při podávání přípravku Dynepo kojícím ženám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dynepo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Výskyt nežádoucích účinků lze očekávat u zhruba 10% pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, trombóza související se vpichem a bolest hlavy. Klinické zkušenosti s epoetiny nasvědčují tomu, že riziko hypertenze a trombózy lze snížit titrací dávky tak, aby se hladina hemoglobinu pohybovala v rozmezí mezi 10 až 12 g/dl.

Četnost výskytu nežádoucích reakcí, jež se vyskytly během léčby Dynepem, je znázorněna dole v tabulce. Nežádoucí reakce jsou v každé skupině četnosti výskytu řazeny podle klesající závažnosti účinků.

| <b><u>Tělesný systém</u></b>                                   | <b><u>Časté</u><br/>( &gt;1/100, &lt;1/10)</b> | <b><u>Méně časté</u><br/>( &gt;1/1000, &lt;1/100)</b>                                    | <b><u>Vzácné</u><br/>( &gt;1/10000, &lt;1/1000)</b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému:                           |                                                | polycytemie<br>trombócytóza                                                              |                                                     |
| Poruchy nervového systému:                                     | bolesti hlavy                                  |                                                                                          | konvulze                                            |
| Cévní poruchy:                                                 | hypertenze                                     |                                                                                          |                                                     |
| Gastrointestinální poruchy:                                    |                                                | průjem<br>nevolnost                                                                      |                                                     |
| Poruchy kůže a podkoží:                                        |                                                | pruritus                                                                                 |                                                     |
| Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: | trombóza související s místem podání           | bolest reakce v místě aplikace injekce (např. bolest, krvácení), syndrom podobný chřipce |                                                     |

Bylo pozorováno zvýšení hodnot chemické analýzy krve, včetně hodnot kreatininu a draslíku (viz bod 4.4).

#### 4.9 Předávkování

Maximální dávka epoetinu delta, kterou by bylo možné bezpečně podat v jednorázové dávce nebo ve více dávkách, nebyla stanovena.

Pokud nejsou pečlivě monitorovány hodnoty hemoglobinu a hematokritu a na základě tohoto monitorování se neprovádí náležitá úprava dávky, může vést léčba k polycytemii. Dojde-li k překročení navrženého rozmezí cílových hodnot, je nutné léčbu epoetinem delta dočasně vysadit až do návratu hodnot hemoglobinu a hematokritu do navrženého cílového rozmezí. Podávání epoetinu delta je poté možné obnovit při nižším dávkování (viz bod 4.2).

Dojde-li ke vzniku těžké polycytemie, mohou být ke snížení hladin hemoglobinu indikovány klasické metody (flebotomie).

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, ATC kód: B03XA.

Erytropoetin je glykoprotein, který stimuluje tvorbu erytrocytů z prekursorů z oblasti kmenových buněk. Působí jako faktor stimulující mitózu a jako hormon podporující diferenciaci.

Biologická účinnost erytropoetinu byla demonstrována po intravenózní i subkutánní aplikaci u různých zvířecích modelů in vivo (potkani a psi). Po podání epoetinu delta se zvyšuje počet erytrocytů, hodnoty hemoglobinu, počet retikulocytů a rychlost inkorporace značeného železa <sup>59</sup>Fe.

Během klinických hodnocení nebyly na základě klinické odpovědi zjištěny žádné známky tvorby neutralizačních protilátek vůči epoetinu delta u lidí.

Po zastavení podávání se parametry erytropoézy vracejí k výchozím hodnotám v průběhu 1-3 měsíců fáze rekonvalescence. Podkožní podávání vede k obdobné stimulaci erytropoézy jako intravenózní aplikace.

## Pacienti s karcinomem

Přípravek Dynepo není indikován na léčbu anémie související s rakovinou.

Erythropoetin je růstový faktor, který primárně stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se mohou vyskytovat na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

Přežití a progresi nádoru bylo zkoumáno v pěti velkých kontrolovaných studiích epoetinu alfa, beta a darbepoetinu alfa, kterých se zúčastnilo celkem 2833 pacientů; čtyři z těchto studií byly dvojité zaslepené placebem kontrolované studie a jedna byla otevřená studie. Dvou z těchto studií se účastnili pacienti podstupující chemoterapii. Cílová koncentrace hemoglobinu ve dvou studiích byla >13 g/dl a ve zbývajících třech studiích 12-14 g/dL. V otevřené studii neexistoval žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním lidským erythropoetinem a kontrolními skupinami. U čtyř placebem kontrolovaných studií se pohybovala míra rizika u celkové délky přežití od 1,25 do 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie prokázaly trvalé nevysvětlitelné statisticky významné zvýšení mortality u pacientů trpících anémií v souvislosti s různými běžnými maligními nádory, kteří byli léčeni rekombinantními lidskými erythropoetiny v porovnání s kontrolními skupinami. Celkový výsledek délky přežití v klinických studiích nemohl být uspokojivým způsobem vysvětlen rozdíly ve výskytu trombózy a souvisejících komplikací mezi pacienty, kterým byl podáván rekombinantní lidský erythropoetin a pacienty v kontrolní skupině.

Taktéž byla provedena systematická kontrola zahrnující více než 9000 pacientů s rakovinou, kteří se zúčastnili 57 klinických zkoušek. Z metaanalýzy údajů celkového přežití vzešel odhadovaný stupeň rizika přežití 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95% CI: 0,99; 1,18; 42 klinických pokusů a 8167 pacientů). U pacientů léčených rekombinantním lidským erythropoetinem bylo pozorováno zvýšené relativní riziko tromboembolických příhod (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 klinických pokusů a 6769 pacientů). Je zde koherentní důkaz pro tvrzení, že může existovat významné poškození pacientů s rakovinou, kteří jsou léčeni rekombinantním lidským erythropoetinem. V jakém rozsahu se tyto výsledky mohou týkat podávání rekombinantního lidského erythropoetinu pacientům trpícím rakovinou, kteří podstupují léčbu chemoterapií, za účelem dosažení koncentrací hemoglobinu nižších než 13 g/dl, není jasné, protože do hodnocených údajů bylo zařazeno málo pacientů s touto charakteristikou. Délka přežití a progresi nádoru u pacientů s rakovinou, jejichž anémie související s chronickým selháním ledvin se léčí přípravkem Dynepo, nebyla zkoumána. Rozsah kterým se výsledky pozorované ve výše uvedených klinických studiích mohou týkat této populace pacientů je nejasný, zvláště vezmeme-li v úvahu, že dávky podávané v případě indikace selhání ledvin jsou nižší než v případě indikace karcinomu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika erythropoetinu po podání epoetinu delta byla zkoumána u zdravých dobrovolníků a u pacientů s chronickým selháním ledvin. Po intravenózní aplikaci se distribuční objem blíží celkovému objemu v krvi a pohybuje se v rozmezí od 0,063 do 0,097 l/kg. Biologický poločas u nemocných se pohybuje v rozmezí od 4,7 do 13,2 hodin. U zdravých jedinců je biologický poločas přibližně o 50 % kratší. Měřitelné koncentrace erythropoetinu v séru se udržují minimálně po dobu 24 hodin po podání dávky v rozmezí od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Expozice erythropoetinu po podání epoetinu delta se u pacientů úměrně zvyšuje po podání intravenózní dávky od 50 IU/kg do 300 IU/kg. Po opakované intravenózní aplikaci třikrát týdně nebyla pozorována akumulace epoetinu delta.

Maximální sérové koncentrace po subkutánní aplikaci epoetinu delta se objevují v rozmezí od 8 do 36 hodin po aplikaci. Poločas subkutánně aplikovaného epoetinu delta je delší než u intravenózního podání a u nemocných se pohybuje v rozmezí od 27 do 33 hodin. Biologická dostupnost subkutánně aplikovaného epoetinu delta se pohybuje v rozmezí od 26 % do 36 %.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prováděné s přípravkem Dynepo a epoetinem alfa u březích potkaních a králíků samic neprokázaly žádný teratogenní účinek, avšak naznačily reverzibilní účinky na růst a hematopoézu u potomstva v závislosti na třídě epoetinu.

Účinky zjištěné v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, z čehož vyplývá, že pro klinické použití nejsou příliš relevantní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 20  
Chlorid sodný  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Vzhledem k absenci klinických studií týkajících se kompatibility nelze tento přípravek kombinovat s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

Neotevřené předplněné injekční stříkačky lze uchovávat při teplotě do 25°C maximálně po dobu 5 dnů. Upravené datum použitelnosti pro uchovávání při teplotě do 25°C nesmí překročit datum použitelnosti založené na době použitelnosti 24 měsíců. Po uplynutí 5 dnů uchovávání při teplotě do 25°C je nutno předplněné injekční stříkačky zlikvidovat.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Předplněná injekční stříkačka ze skla typu I s bromobutylovým gumovým uzávěrem, jehly 27G z nerezové oceli opatřené pevným krytem jehly z přírodní gumy a polystyrenu, z polystyrenového pístu a bezpečnostního chrániče jehly. Dostupné je balení s 6 předplněnými injekčními stříkačkami.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci použitého léčivého přípravku či odpadových materiálů vznikajících z tohoto léčivého přípravku a další zacházení s přípravkem**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při subkutánní aplikaci je nutné měnit místa vpichu injekce při každém podání.

Před použitím si prohlédněte předplněnou injekční stříkačku. Lze ji použít pouze v případě, že je roztok čirý, bezbarvý, bez viditelných pevných částic a má konzistenci vody. Stříkačku neprotřepávejte. Delší intenzivní třepání může vést k denaturaci léčivé látky.

Stříkačka je vybavena bezpečnostním chráničem jehly, aby se předešlo poranění o jehlu. Chránič nemá vliv na běžnou manipulaci se stříkačkou a stříkačku je možno v chrániči otáčet. Aplikujte si potřebné množství. Po podání injekce se jehla zakryje při uvolnění pístu bezpečnostním chráničem. Píst ve stříkačce se bude zvedat směrem nahoru, dokud se celá je jehla neskryje.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/02/211/005

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18.březen 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 18.březen 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uvedeny na internetových stránkách Evropské agentury pro léčiva (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

## **PŘÍLOHA II**

**A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA  
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

**B. PODMÍNKY REGISTRACE**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE**

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU.**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance.

Aktualizovaný plán řízení rizik je třeba dodat v souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky. Toto neplatí v případě, že budou každoročně prováděny rutinní aktualizace plánu řízení rizik až do začátku tříletého cyklu PSUR.

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Přípavek již není registrován

#### **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dynepo 1 000 IU/0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.  
Epoetinum delta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY LÁTEK

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 1 000 IU v 0,5 ml (2 000 IU/ml).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 20, chlorid sodný, voda na injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok, 0,5ml epoetinu delta v předplněné inj. stříkačce: balení po 6 ks.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní a subkutánní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Používejte pouze čiré a bezbarvé roztoky. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Pro jednorázové použití. Nepoužívejte žádnou zbývající kapalinu.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)</b> |
|---------------------------------|

EU/1/02/211/001

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

č.š.:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Dynepo 1000

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO PLATECH****BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 1 000 IU/0,5 ml  
Injekce  
Epoetinum delta

**2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Dynepo 1 000 IU/0,5 ml  
Injekce  
Epoetinum delta  
i.v./s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,5 ml (2 000 IU/ml)

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 2 000 IU/0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.  
Epoetinum delta

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY LÁTEK**

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 2 000 IU v 0,5 ml (4 000 IU/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 20, chlorid sodný, voda na injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Injekční roztok, 0,5ml epoetinu delta v předplněné inj. stříkačce: balení po 6 ks.

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní a subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Používejte pouze čiré a bezbarvé roztoky. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Pro jednorázové použití. Nepoužívejte žádnou zbývající kapalinu.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)</b> |
|---------------------------------|

EU/1/02/211/002

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

č.š.:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Dynepo 2000

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO PLATECH****BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 2 000 IU/0,5 ml  
Injekce  
Epoetinum delta

**2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

cs.:

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Dynepo 2 000 IU/0,5 ml  
Injekce  
Epoetinum delta  
i.v./s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,5 ml (4 000 IU/ml)

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dynepo 3 000 IU/0,3 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.  
Epoetinum delta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY LÁTEK

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 3 000 IU v 0,3 ml (10 000 IU/ml).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 20, chlorid sodný, voda na injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok, 0,3ml epoetinu delta v předplněné inj. stříkačce: balení po 6 ks.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní a subkutánní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Používejte pouze čiré a bezbarvé roztoky. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Pro jednorázové použití. Nepoužívejte žádnou zbývající kapalinu.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)</b> |
|---------------------------------|

EU/1/02/211/003

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

č.š.:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Dynepo 3000

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO PLATECH****BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 3 000 IU/0,3 ml  
Injekce  
Epoetinum delta

**2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

cs.:

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Dynepo 3 000 IU/0,3 ml  
injekce  
Epoetinum delta  
i.v./s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,3 ml (10 000 IU/ml)

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dynepo 4 000 IU/0,4 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.  
Epoetinum delta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY LÁTEK

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 4 000 IU v 0,4 ml (10 000 IU/ml).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 20, chlorid sodný, voda na injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok, 0,4ml epoetinu delta v předplněné inj. stříkačce: balení po 6 ks.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní a subkutánní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Používejte pouze čiré a bezbarvé roztoky. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Pro jednorázové použití. Nepoužívejte žádnou zbývající kapalinu.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)</b> |
|---------------------------------|

EU/1/02/211/004

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

č.š.:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Dynepo 4000

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO PLATECH****BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 4 000 IU/0,4 ml  
Injekce  
Epoetinum delta

**2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

cs.:

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Dynepo 4 000 IU/0,4 ml  
Injekce  
Epoetinum delta  
i.v./s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,4 ml (10 000 IU/ml)

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 5 000 IU/0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.  
Epoetinum delta

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY LÁTEK**

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 5 000 IU v 0,5 ml (10 000 IU/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 20, chlorid sodný, voda na injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Injekční roztok, 0,5ml epoetinu delta v předplněné inj. stříkačce: balení po 6 ks.

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní a subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Používejte pouze čiré a bezbarvé roztoky. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Pro jednorázové použití. Nepoužívejte žádnou zbývající kapalinu.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)</b> |
|---------------------------------|

EU/1/02/211/010

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

č.š.:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Dynepo 5000

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO PLATECH****BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 5 000 IU/0,5 ml  
Injekce  
Epoetinum delta

**2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

cs.:

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Dynepo 5 000 IU/0,5 ml  
Injekce  
Epoetinum delta  
i.v./s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,5 ml (10 000 IU/ml)

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 6 000 IU/0,3 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.  
Epoetinum delta

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY LÁTEK**

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 6 000 IU v 0,3 ml (20 000 IU/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 20, chlorid sodný, voda na injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Injekční roztok, 0,3ml epoetinu delta v předplněné inj. stříkačce: balení po 6 ks.

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní a subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Používejte pouze čiré a bezbarvé roztoky. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Pro jednorázové použití. Nepoužívejte žádnou zbývající kapalinu.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)</b> |
|---------------------------------|

EU/1/02/211/011

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

č.š.:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Dynepo 6000

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO PLATECH****BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 6 000 IU/0,3 ml  
Injekce  
Epoetinum delta

**2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

cs.:

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Dynepo 6 000 IU/0,3 ml  
Injekce  
Epoetinum delta  
i.v./s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,3 ml (20 000 IU/ml)

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 8 000 IU/0,4 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.  
Epoetinum delta

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY LÁTEK**

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 8 000 IU v 0,4 ml (20 000 IU/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 20, chlorid sodný, voda na injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Injekční roztok, 0,4ml epoetinu delta v předplněné inj. stříkačce: balení po 6 ks.

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní a subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Používejte pouze čiré a bezbarvé roztoky. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Pro jednorázové použití. Nepoužívejte žádnou zbývající kapalinu.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)</b> |
|---------------------------------|

EU/1/02/211/012

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

č.š.:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Dynepo 8000

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO PLATECH****BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 8 000 IU/0,4 ml  
Injekce  
Epoetinum delta

**2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

cs.:

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Dynepo 8 000 IU/0,4 ml  
Injekce  
Epoetinum delta  
i.v./s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,4 ml (20 000 IU/ml)

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dynepo 10 000 IU/0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce.  
Epoetinum delta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY LÁTEK

Předplněná injekční stříkačka obsahující léčivou látku epoetinum delta 10 000 IU v 0,5 ml (20 000 IU/ml).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 20, chlorid sodný, voda na injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok, 0,5ml epoetinu delta v předplněné inj. stříkačce: balení po 6 ks.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní a subkutánní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Používejte pouze čiré a bezbarvé roztoky. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Injekční stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Pro jednorázové použití. Nepoužívejte žádnou zbývající kapalinu.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)</b> |
|---------------------------------|

EU/1/02/211/005

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

č.š.:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Dynepo 10000

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO PLATECH****BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dynepo 10 000 IU/0,5 ml  
Injekce  
Epoetinum delta

**2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

cs.:

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Dynepo 10 000 IU/0,5 ml  
Injekce  
Epoetinum delta  
i.v./s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,5 ml (20 000 IU/ml)

**6. JINÉ**

Přípavek již není registrován

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

**Dynepo 1 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné stříkačce**  
**Dynepo 2 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné stříkačce**  
**Dynepo 3 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné stříkačce**  
**Dynepo 4 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné stříkačce**  
**Dynepo 5 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné stříkačce**  
**Dynepo 6 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné stříkačce**  
**Dynepo 8 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné stříkačce**  
**Dynepo 10 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné stříkačce**  
**Epoetinum delta**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Dynepo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Dynepo užívat
3. Jak se Dynepo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dynepo uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE DYNEPO A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Epoetin delta je lidský erythropoetin vyrobený technologickým procesem zvaným genová aktivace, která používá lidských buněčných linií. Epoetin delta je hormon, který stimuluje tvorbu červených krvinek v kostní dřeni. Červené krvinky jsou velmi důležité, protože obsahují hemoglobin, bílkovinu, která distribuuje kyslík ve Vašem těle.

Dynepo je používá k léčbě příznaků anémie (mezi něž patří únava, slabost a dechová nedostatečnost) související s chronickým selháním ledvin u dospělých pacientů. Anémie je porucha krve charakterizovaná snížením počtu červených krvinek. Dynepo lze použít u pacientů na dialýze (technika čištění krve) nebo u nedialyzovaných pacientů.

### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE DYNEPO UŽÍVAT**

#### **Neužívejte Dynepo**

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na léčivou látku nebo na kteroukoliv další složku Dynepa.
- jestliže jste máte obtíže s kontrolou tlaku krve.

#### **Zvláštní opatření při použití Dynepa je zapotřebí**

Váš lékař bude bedlivě sledovat vaši hladinu koncentrace hemoglobinu, aby se držela cílovém rozsahu 10 až 12 g/dl. Z tohoto důvodu bude možná muset odpovídajícím způsobem změnit vaše dávkování přípravku Dynepo. Někdy mohou být vaše individuální hodnoty hemoglobinu vyšší nebo nižší než tato doporučená cílová hodnota. Váš lékař bude řídit vaše dávkování tak, aby vaše koncentrace

hemoglobinu nepřekračovaly trvale 12 g/dl, což je hladina, kterou lze spojovat s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod (např. srdečních záchvatů).

Při užívání přípravku je třeba kontrolovat krevní tlak před léčbou a v průběhu léčby Dynepem. Jestliže se Váš tlak krve zvyšuje, lékař Vám může předepsat léky ke snížení tlaku krve nebo zvýšit dávku léků, které již na snížení tlaku užíváte. Může být také nezbytné snížit dávku Dynepa nebo léčbu krátkodobě zastavit.

Pokud máte těžké bolesti hlavy, ostrou nebo záchvatovitou bolest hlavy migrénového typu, měl(a) byste okamžitě jít k Vašemu lékaři. Může to být důsledek výrazného zvýšení Vašeho krevního tlaku.

Lékař Vám během léčby přípravkem Dynepo bude měřit hladinu železa v krvi a může Vám dát užívat doplňky železa.

Lékař bude sledovat hladiny různých chemických látek v krvi, včetně kreatininu a draslíku.

Během dialýzy je často vyžadováno zvýšení dávky antikoagulačních léků, protože zvýšený počet červených krvinek může zablokovat dialyzované tubuly.

Dynepo není vhodné pro pacienty mladší 18 let, pro pacienty s poruchami ledvin nebo jater.

Dynepo by neměli používat zdravé osoby. Mohou se objevit závažné reakce, možná fatální, včetně srdečních a cévních.

Dynepo nebyl schválen pro použití pacientů s rakovinou.

#### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Doposud však nebyly hlášeny žádné interakce s jinými léky během léčby přípravkem Dynepo.

#### **Užívání přípravku Dynepo s jídlem a pitím**

Jídlo a pití nemá na Dynepo vliv.

#### **Těhotenství a kojení**

Informujte lékaře, že jste těhotná nebo kojíte a nebo, že máte podezření, že jste těhotná.

Lékař zváží jaká léčba pro Vás bude během těhotenství nejlepší.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řízení a obsluhu strojů.

### **3. JAK SE DYNEPO UŽÍVÁ**

Lékař bude mít zkušenosti s léčbou ledvinného selhání a použitím erythropoetinu. První dávka přípravku Vám bude podána pod lékařským dohledem, protože se vzácně může vyskytnout alergická reakce.

Dynepo může být podáno intravenózně (do žíly) nebo subkutánně (pod kůži). U pacientů, kteří nejsou na hemodialýze, u kterých není intravenózní přístup k dispozici, se Dynepo obvykle podává subkutánně. Při subkutánním podání by se mělo při každé injekci měnit místo vpichu.

Dávka Dynepa bude stanovena lékařem a bude individuálně upravena podle Vaší osobní potřeby.

Váš lékař by vám měl udržovat hladinu hemoglobinu v cílovém rozsahu 10 až 12 g/dl. Někdy mohou být vaše individuální hodnoty hemoglobinu vyšší nebo nižší než tato doporučená cílová hodnota. Vaše hladina hemoglobinu by neměla trvale překračovat 12 g/dl. Budete pečlivě sledován/a, aby se zajistilo,

že vám bude podávána nejnižší dávka přípravku Dynepo, která zajistí adekvátní kontrolu příznaků anémie.

Vždy užívejte Dynepo přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá počáteční dávka je 50 IU/kg třikrát týdně při intravenózním podání nebo 50 IU/kg dvakrát týdně při subkutánní podání.

Udržovací dávka bude poté stanovena lékařem, aby se hladina Vašeho hemoglobinu udržovala v cílovém rozmezí.

Především vzhledem k času potřebnému pro tvorbu nových krvinek, může být mezi dávkou a zlepšením anémie interval přibližně 4 týdny. Lékař Vám nebude pravděpodobně měnit dávkování častěji než jednou za měsíc.

Po jakékoliv změně dávky Vám budou prováděny krevní testy častěji (jednou týdně) dokud hemoglobin nedosáhne hladin v cílovém rozmezí. Hladina hemoglobinu by pak měla být kontrolována v pravidelných intervalech.

Léčba přípravkem Dynepo je obvykle dlouhodobá.

#### **Pokud jste si vzali větší množství přípravku Dynepo, než jste měli**

Dynepo může být podáváno v širokém dávkovém rozmezí. Jestliže si náhodně aplikujete příliš velkou dávku, oznamte to lékaři. Možná bude třeba sledovat Vaše krevní hodnoty.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Dynepo**

Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechané dávky. Vezměte si další dávku podle normálního rozpisu.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat Dynepo**

Užívání přípravku Dynepo nepřerušujte bez předchozí rady s Vaším lékařem nebo lékárníkem.

#### **Aplikace Dynepa samotným pacientem**

Váš lékař může rozhodnout o tom, že nejlepší bude, pokud si budete lék Dynepo aplikovat sám/sama. Lékař nebo zdravotní sestra Vám způsob podávání injekce vysvětlí. Nezkoušejte si injekce píchat sami, pokud nejste poučení o podávání.

Informace o tom, jakým způsobem aplikovat injekci přípravku Dynepo, najdete na konci tohoto letáku.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i Dynepo nežádoucí účinky, které se však nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými (u 1% až 10% pacientů) u Dynepa jsou:

- Zvýšení krevního tlaku. Dokonce i pacienti s normálním tlakem krve mohou mít význačné zvýšení tlaku krve a stávající vysoký krevní tlak se může zhoršit (Viz 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Dynepo užívat).
- Pokud jste na dialýze, mohly by se zablokovat dialyzační trubičky, protože se Vaše anémie zlepšuje (nárůst červených krvinek). Aby se blokáde zabránilo, je často třeba zvýšit dávky antikoagulační léčby.

- Bolest hlavy.

Další nežádoucí účinky, které se objevují méně často (u 0,1% až 1% pacientů) zahrnují svědění, bolest, reakce v místě injekce (jako jsou bolest, krvácení), příznaky chřipky, průjem, pocit na zvracení. Zřídka byly zaznamenány křeče (méně než 1 na každých 1 000 pacientů).

Dynepo může také způsobit změny ve složení krve. Patří mezi ně zvýšení počtu červených krvinek a krevních destiček.

Může dojít také ke změnám chemického složení krve, včetně zvýšení hladin kreatininu, hladiny draslíku.

## 5. JAK DYNEPO UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

Neotevřené a předplněné injekční stříkačky lze uchovávat při teplotě do 25°C maximálně po dobu 5 dnů. Tato doba 5 dnů musí skončit před uplynutím doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční stříkačky za "EXP". Po uplynutí 5 dnů uchovávání při teplotě do 25°C je nutno předplněné injekční stříkačky zlikvidovat.

Roztok je čirý, bezbarvý bez viditelných pevných částic a má konsistenci vody. Nepoužívejte jej, je-li zakalený nebo obsahuje viditelné částice. Obsah injekční stříkačky před použitím neprotřepávejte.

Po jednorázovém použití stříkačku zlikvidujte.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Dynepo obsahuje

- Léčivou látkou je epoetin delta, 0,5 ml roztoku obsahuje 1 000 IU (IU = mezinárodních jednotek) (2 000 IU/ml) epoetinu delta, 0,5 ml roztoku obsahuje 2 000 IU (4 000 IU/ml) epoetinu delta, 0,3 ml roztoku obsahuje 3 000 IU (10 000 IU/ml) epoetinu delta, 0,4 ml roztoku obsahuje 4 000 IU (10 000 IU/ml) epoetinu delta, 0,5 ml roztoku obsahuje 5 000 IU (10 000 IU/ml) epoetinu delta, 0,3 ml roztoku obsahuje 6 000 IU (20 000 IU/ml) epoetinu delta, 0,4 ml roztoku obsahuje 8 000 IU (20 000 IU/ml) epoetinu delta, nebo 0,5 ml roztoku obsahuje 10 000 IU (20 000 IU/ml) epoetinu delta.
- Mezi další složky Dynepo patří monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 20, chlorid sodný a voda pro injekci.

Dynepo obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23mg) na dávku, tzn., že neobsahuje téměř žádný sodík.

### Jak přípravek Dynepo vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční roztok v předplněné inj. stříkačce.

Dávkování roztoku je:

- 1 000 IU v 0,5 ml
- 2 000 IU v 0,5 ml
- 3 000 IU v 0,3 ml
- 4 000 IU v 0,4 ml
- 5 000 IU v 0,5 ml
- 6 000 IU v 0,3 ml
- 8 000 IU v 0,4 ml
- 10 000 IU v 0,5 ml

K dispozici je balení se 6 předplněnými stříkačkami.

Dynepo je čirý, bezbarvý a vodě podobný injekční roztok, který obsahuje epoetin delta .

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitelem rozhodnutí o registraci pro přípravek Dynepo je Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Velká Británie

Výrobcem je Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Švédsko.

Přípavek již není registrován

Další informace o tomto léčivu získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**Belgique/België/Belgien,**

Shire Pharmaceuticals Ltd  
Hampshire International Business Park,  
Chineham, Basingstoke  
Hampshire, RG24 8EP  
Vereinigtes Königreich/Royaume-Uni, Verenigd  
Koninkrijk

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/  
Ηνωμένο Βασίλειο/United Kingdom/Bretland/  
Lielbritānija/Jungtinė  
Karalystė/Nagy-Britannia/Verenigd Koninkrijk/  
Storbritannia/Wielka Brytania/ Marea Britanie/  
Velika Britanija/Vel'ká  
Británia/Iso-Britannia/Storbritannien

Tel/Tlf/Τηλ/Σίμι/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

**Luxembourg/Luxemburg**

Shire Pharmaceuticals Ltd  
Hampshire International Business Park,  
Chineham, Basingstoke  
Hampshire, RG24 8EP,  
Vereinigtes Königreich/Royaume-Uni  
Tel. : +44 1256 894 894

**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

**Datum poslední revize textu**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uvedeny na internetových stránkách Evropské agentury pro léčiva (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

**Informace o podávání injekce samotným pacientem**

Tato sekce obsahuje informace o tom, jak si sám pacient může aplikovat injekce Dynepo. Je důležité, abyste si nezkoušeli píchat injekce sami, pokud jste nebyli důkladně poučeni lékařem nebo zdravotní

sestrou. Dynepo obsahuje chránič jehly pro Vaši bezpečnost a o tom, jak jej správně používat, Vás poučí lékař nebo zdravotní sestra. Pokud si nejste jisti o způsobu podání injekce nebo máte-li nějaké dotazy, poraďte se, prosím, s lékařem nebo sestrou.

#### Jak si mám injekci Dynepo sám aplikovat?

Injekci si budete píchat dvakrát týdně do tkáně pod kůži, což se nazývá podkožní aplikace. Dávka léku Dynepo se může lišit v závislosti na Vaší hmotnosti nebo na odpovědi na léčbu. Lékař nebo zdravotní sestra Vám sdělí správnou dávku přípravku Dynepa a jak často si ji máte podávat.

#### Co budete potřebovat:

K podání injekce do tkáně pod kůži budete potřebovat novou přeplněnou injekční stříkačku Dynepo s chráničem jehly.

#### Co musím udělat, než si aplikuji subkutánní injekci Dynepo?

1. Vytáhněte předplněnou injekční stříkačku Dynepo z chladničky.
2. Předplněnou injekční stříkačku neprotřepávejte.
3. Přesvědčte se, že dávka odpovídá tomu, co Vám předepsal lékař.
4. Ověřte si datum expirace na nálepce na injekční stříkačce (EXP:). Nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce.
5. Zkontrolujte vzhled přípravku Dynepo. Musí být čirý. Pokud je zakalený nebo obsahuje drobné částice, nesmíte jej použít.
6. Pro příjemnější aplikaci nechte předplněnou injekční stříkačku stát po dobu 30 minut, aby dosáhla pokojové teploty nebo předplněnou stříkačku jemně podržte několik minut v rukou. Přípravek Dynepo žádným způsobem **neohřívajte** (např. zahřátím v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě).
7. **Neodstraňujte** kryt injekční stříkačky, nechcete-li si injekci ihned aplikovat.
8. **Důkladně si umyjte ruce.**

Najděte si pohodlné a dobře osvětlené místo a předplněnou inj. stříkačku Dynepo si položte tak, abyste ji měli v dosahu.

#### Jak si připravím injekci Dynepo?

Před vlastní aplikací injekce Dynepo musíte provést následující úkony:

1. Uchopte injekční stříkačku po stranách a jemně, pohybem rovně, odstraňte plastický kryt a gumový chránič z jehly, aniž byste je otáčeli. Nedotýkejte se jehly ani nemačkejte píst.
2. V předplněné inj. stříkačce může být přítomna malá vzduchová bublina. Tuto vzduchovou bublinu nemusíte před aplikací odstraňovat. Podání roztoku s touto vzduchovou bublinou není nebezpečné.
3. Nyní můžete předplněnou stříkačku použít.

#### Kam si mám injekci píchnout?

Nejvhodnějšími místy pro vlastní aplikaci jsou:

- Horní část stehen
- Břicho, s výjimkou oblasti kolem pupku.

Při každé aplikaci změňte místo podávání, aby Vás aplikace nebolela. Pokud Vám injekci píchá někdo jiný, může použít i zadní část paží.

#### Jak si mám injekci píchnout?

1. Dezinfectujte si kůži a uchopte ji mezi palec a ukazováček, aniž byste kůži příliš mačkali.
2. Zaveďte celou jehlu do kůže, jak Vám to předvedl lékař nebo zdravotní sestra.
3. Jemně zatáhněte za píst, abyste se přesvědčili, že nebyla napíchnutá céva. Pokud je ve stříkačce krev, vyjměte jehlu a zaveďte ji na jiném místě.
4. Píst stlačujte pomalu a rovnoměrně, přitom držte injekční stříkačku a pokožku stále stisknutou.

5. Ujistěte se, že jste si aplikovali pouze takové množství, které Vám určil lékař nebo zdravotní sestra.
6. Po podání roztoku jehlu vytáhněte a uvolněte kůži.
7. Uvolněte píst, aby se mohl ve stříkačce posunout nahoru, dokud je jehla zavedena.
8. Jedna inj. stříkačka je určena pouze pro jedinou aplikaci.

#### Pamatujte si

Máte-li jakýkoli problém, neostýchejte se, prosím, požádat svého lékaře nebo zdravotní sestru o pomoc a radu.

#### Likvidace použitých inj. stříkaček

Injekční stříkačka Dynepo je vybavena chráničem jehly, aby bylo možno předejít poranění o jehlu po použití, takže není nutno dodržovat žádná speciální opatření pro likvidaci.

Přípavek již není registrován