

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml, injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 1.000 IE pr. 0,5 ml (2.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

Epoetin delta fremstilles i human celler (HT-1080) ved hjælp af genaktiveringsteknologi.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

Klar, farveløs og vandlignende.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dynepo er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyresvigt. Det kan anvendes til patienter i dialyse samt til patienter, der ikke er i dialyse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Dynepo bør kun påbegyndes af læger med erfaring inden for behandling af anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt.

Doseringen af Dynepo skal justeres individuelt for at opretholde hæmoglobinniveauet inden for målområdet 10 til 12 g/dl.

Symptomer på anæmi og følgesygdomme kan variere efter alder, køn og den generelle sygdomsbelastning; det er nødvendigt at få en læges vurdering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand. Dynepo skal indgives enten subkutan eller intravenøst for at forhøje hæmoglobin til ikke mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan anvendelse er at foretrække hos patienter, der ikke modtager dialyse, for at undgå at skulle stikke i ydre vener.

På grund af intrapatientvariation, kan der hos enkelte patienter lejlighedsvis observeres individuelle hæmoglobinværdier, der ligger over eller under det ønskede hæmoglobinniveau.

Hæmoglobinvariabilitet bør håndteres via dosisjustering, med hensyntagen til hæmoglobinmålintervallet på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (8,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås; vejledning til hensigtsmæssig dosisjustering, når hæmoglobinværdier, der overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), observeres, er beskrevet nedenfor (se afsnittet om dosisadministration nedenfor).

En stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det forekommer, skal hensigtsmæssig dosisjustering gennemføres som foreskrevet.

Der bør føres nøje opsyn med patienterne for at sikre, at den laveste godkendte dosis af Dynepo anvendes til hensigtsmæssig kontrol af symptomerne på anæmi.

Dosisjustering

Startdosis er 50 IE/kg tre gange ugentligt, hvis administreret intravenøst. 50 IE/kg to gange om ugen, hvis administreret subkutant.

Det er ikke sikkert, at anvendelse er nødvendig de første 3 måneder efter start af peritoneal dialyse, da en stigning i hæmoglobin ofte forekommer i denne periode.

Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at afgøre, om patienten reagerer på en dosering af Dynepo, før doseringen justeres. På grund af den tid som er nødvendig for erythropoiesis, kan der opstå et interval på ca. 4 uger mellem tidspunktet for dosisjusteringen (start, forhøjelse, nedsættelse eller ophør) og en markant ændring i hæmoglobin. Derfor bør dosisjustering ikke foretages oftere end 1 gang om måneden, medmindre det er klinisk indiceret.

Dosis skal nedsættes med 25 % - 50 %, eller behandlingen tilbagetrækkes midlertidigt og siden genindføres med en lavere dosis, hvis:

- Hæmoglobinniveauet når ≥ 12 g/dl, eller
- Stigningsraten for hæmoglobin > 2 g/dl over en 4 ugers periode.

Dosis skal sættes op med 25 % - 50 % hvis:

- Hæmoglobinniveauet falder til under < 10 g/dl, og
- Stigningsraten for hæmoglobin ligger under 0,7 g/dl over en 4 ugers periode.

Administration

Dynepo kan administreres intravenøst eller subkutant. Subkutan selvinjektion kan anvendes efter oplæring ved en sundhedsmedarbejder.

Når Dynepo administreres subkutant er den nødvendige ugentlige dosis lavere, end når Dynepo administreres intravenøst.

Ved subkutan injektion skal hele kanylen føres perpendikulært ind i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefingre. Hudfolden skal holdes mellem fingrene under hele injektionen.

Bortkast injektionssprøjten efter første brug.

Særlige patientkategorier

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre patienter.

Patienter med homozygot seglcelleanæmi og nyresvigt bør, hvis muligt, fastholdes på en total hæmoglobinkoncentration mellem 7 og 9 g/dl.

Erfaring med behandling af børn er begrænset.

På grund af begrænset erfaring kunne effekten og sikkerheden af Dynepo ikke vurderes hos patienter med nedsat leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Ukontrolleret forhøjet blodtryk.

4.4 Særlige advarsler og forholdsregler vedrørende brug

Hos patienter med kronisk nyresvigt må den vedligeholdende hæmaglobinkoncentration ikke overskride den øvre grænse for den tilsigtede hæmoglobinkoncentration, der anbefales i afsnit 4.2.

Ved kliniske forsøg blev der observeret øget risiko for dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser, ved administrering af erythropoiese-stimulerende virkemidler (ESA) for at opnå hæmoglobin på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke vist markante fordele, der kan tilskrives administrering af epoteiner, når hæmoglobinkoncentrationen forøges udover det niveau, som er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og undgå blodtransfusion.

Hypertension

De fleste patienter med kronisk nyresvigt har en fortid med for højt blodtryk. Patienter som behandles med Dynepo kan få forhøjet blodtryk eller forværring af eksisterende hypertension. Derfor skal patienter, som behandles med Dynepo, nøje overvåges og deres blodtryk kontrolleres. Blodtrykket skal være tilstrækkeligt under kontrol inden påbegyndelse og under behandling, for at forebygge akutte komplikationer, såsom hypertensiv encefalopati og relaterede komplikationer (krampeanfald, slagtilfælde). Hvis disse reaktioner opstår, kræver de omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling. Særsigt opmærksomhed skal rettes mod pludselige skarpe, migræneagtige hovedpineanfald, som et muligt advarselstegn.

Forhøjelse blodtrykket kan kræve behandling med anti-hypertensiva eller dosisforhøjelse af allerede ordineret anti-hypertensiva. Endvidere er det nødvendigt at overveje en reduktion af den administrerede dosis Dynepo. Hvis blodtrykket fortsat er højt, kan en kortvarig afbrydelse af Dynepo-behandlingen være påkrævet.

Når hypertensionen er bragt under kontrol med en mere intensiv behandling, bør Dynepo-behandlingen genoptages ved en reduceret dosis.

Jernmåling

Under Dynepo-behandling kan absolut eller funktionel jernmangel opstå. Dette er den mest almene årsag til en mangelfuld respons på erythropoietinbehandling.

Derfor skal patientens jerndepoter, heriblandt transferrinmætning og serumferritin, bestemmes før og i løbet af en Dynepo-behandling. Transferrinmætning skal være mindst 20 % og ferritin skal være mindst 100 µg/l. Hvis transferrinmætning falder til under 20 %, eller hvis ferritin falder til under 100 µg/l, skal der gives jerntilskud. Faktisk alle patienter vil med tiden kræve jerntilskud for at forhøje eller vedligeholde transferrinmætning og ferritin i niveauer, som tilstrækkeligt vil understøtte erythropoiesis stimuleret af Dynepo.

Anæmi hos epoetin-resistente eller hyporesponsive patienter, som ikke reagerer på 20.000 IE/uge, bør undersøges, heriblandt henvises til en hæmatolog.

Hos patienter som ikke mangler jern, og som udviser manglende respons på behandling med Dynepo, bør følgende tilstande overvejes og behandles, hvis nødvendigt:

- Infektion/inflammation
- Okkult blodtab
- Hyperparathyroidisme/Ostetis fibrosa cystica
- Aluminiumforgiftning
- Hæmoglobinopathier så som thalassemi eller seglcelleanæmi
- Vitaminmangel, fx. Folsyre-eller vitamin B12-mangel
- Hæmolyse
- Maligne sygdomme, inklusiv multiple myelom og myelodysplastisk syndrom.
- Underernæring

Laboratoriemålinger

Det anbefales at udføre en komplet blodtælling og trombocyttælling regelmæssigt.

Hæmoglobinniveauet bør bestemmes 1 gang om ugen, indtil den har stabiliseret sig i det foreslåede målområde, og vedligeholdelsesdosen er blevet etableret. Efter enhver dosisjustering skal hæmoglobinniveauet bestemmes 1 gang om ugen indtil det har stabiliseret sig i målområdet. Derefter skal hæmoglobinniveauet monitoreres med jævne intervaller.

Serumlaboratorieværdierne, inklusive kreatinin og kalium, skal monitoreres regelmæssigt i løbet af Dynepo-behandlingen.

Andet

Selv om det ikke er blevet observeret med Dynepo, anbefales det at administrere den første dosis under lægelig opsyn, da anafylaktiske reaktioner kan opstå ved erythropoietinbehandling.

Anvendelsen af Dynepo til nefrosclerotiske patienter som endnu ikke er i dialyse, bør bedømmes individuelt, da en mulig acceleration af udviklingen af nyreinsufficiens ikke kan udelukkes med sikkerhed.

Under hæmodialyse kan patienter som behandles med Dynepo, få brug for øget antikoagulationsbehandling, for at forhindre koagulation af den arteriovenøse anastomose.

Misbrug af epotein hos raske personer kan føre til en stærk forøgelse af hæmoglobin og hæmatokrit. Dette kan føre til livstruende, kardiovaskulære komplikationer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Der er ikke indberettet tilfælde af interaktion i forbindelse med Dynepo-behandling i kliniske studier.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningen ved graviditet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide.

I tilfælde af anvendelse under graviditet, bør samtidigt jerntilskud til moderen overvejes.

Amning: Det vides ikke om Dynepo udskilles i modermælken hos mennesker. Da mange stoffer udskilles i modermælk, bør der udvises forsigtighed når Dynepo administreres til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Dynepo påvirker i ubetydelig i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Cirka 10 % af patienterne kan forventes at opleve en utilsigtet lægemiddelreaktion. De mest almindelige er hypertension, trombose i forbindelse med anfald og hovedpine. Klinisk erfaring med epoetiner peger på, at risikoen for hypertension og trombose kan nedbringes ved at titrere dosis for at opretholde et hæmoglobinniveau på mellem 10 til 12 g/dl.

Hyppigheden, hvormed bivirkningerne optrådte under behandling med Dynepo, er vist i nedenstående tabel. Inden for hver hyppighedsgruppe, er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $\square 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$)
Blod- og lymfesystem		Polycytæmi Trombocytose	
Nervesystemet	Hovedpine		Kramper
Vaskulære sygdomme	Hypertension		
Mavetarmkanalen		Diarré Kvalme	
Hud- og subkutanvæv		Pruritus	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Trombose opstået i forbindelse med injektionsstedet/administrationsvejen	Smertereaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerter, blødning) Influenzalignende symptomer	

Der er observeret stigninger i serumlaboratorieværdierne inklusive kreatinin og kalium (se afsnit 4.4).

4.9 Overdosering

Den maksimale, uskadelige dosis epoetin delta som kan gives, enten som enkel dosis eller multi dosis, er ikke fastsat.

Behandling kan føre til polycytæmi, hvis hæmoglobin/hæmatokrit ikke overvåges nøje og dosis passende justeres derefter. Hvis det foreslåede målområde overskrides, skal behandling med epoetin delta ophøre midlertidigt, indtil hæmoglobin/hæmatokrit vender tilbage til den foreslåede målområde. Derefter kan epoetin delta atter introduceres i en lavere dosis (se afsnit 4.2).

Hvis alvorlig polycytæmi opstår, kan konventionelle metoder (flebotomi) være indiceret for at nedsætte hæmoglobinniveaut.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Middel mod anæmi, ATC-kode: B03XA.

Erythropoietin er et glycoprotein, som stimulerer dannelsen af erythrocyter via stimulation af erythrocyt-forstadier i knoglemarven. Det virker som en mitose-stimulerende faktor og et celledifferentierende hormon.

Den biologiske effekt af erythropoietin er blevet demonstreret efter intravenøs og subkutan anvendelse i forskellige dyremodeller in vivo (rotter og hunde). Efter administration af epoetin-delta steg antallet af erythrocytter, Hb værdierne og reticulocytallene, såvel som ^{59}Fe -optagelseshastigheden.

Under de kliniske afprøvninger var der, baseret på den kliniske respons, ingen indikation for udvikling af neutraliserende antistoffer for epoetin-delta hos mennesker.

Når doseringen ophører, nærmer erythropoietinparametrene sig igen basislinje inden for regenerationsperioden på 1-3 måneder. Subkutan tilførsel resulterer i et mønster for erythropoietinstimulering svarende til det, som ses efter intravenøs tilførsel.

Patienter med cancer

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der primært stimulerer produktionen af røde blodlegemer. Erythropoietinreceptorer kan udtrykkes på overfladen af tumorceller.

Overlevelse og tumorudvikling er blevet undersøgt i fem store kontrollerede forsøg med epoetin alfa, -beta og darbepoetin alfa, med 2833 involverede patienter, hvoraf fire var dobbeltblindede placebokontrollerede forsøg, og et var en ublindt forsøg. To af forsøgene rekrutterede patienter, der blev behandlet med kemoterapi. Den tilsigtede hæmoglobinkoncentration i to undersøgelser var > 13 g/dl; i de resterende tre undersøgelser var den på 12-14 g/dl. I den ublindede undersøgelse var der ingen forskel på generel overlevelse blandt patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin og kontrolgrupper. I de fire placebokontrolgruppeforsøg lå hazard ratio for generel overlevelse på mellem 1,25 og 2,47, til fordel for kontrolgruppen. Disse forsøg har vedvarende vist en uforklaret, statistisk markant, overdreven dødelighed hos patienter med anæmi i forbindelse med forskellige almindelige kræfttyper, som modtog rekombinant, human erythropoietin, sammenlignet med kontrolgrupper. Overordnede resultater for overlevelse i forsøgene kunne ikke forklares tilfredsstillende med forskelle i forekomsten af trombose og relaterede komplikationer blandt de patienter, der modtog rekombinant, human erythropoietin, og patienterne i kontrolgruppen.

Der blev også udført en systematisk undersøgelse med mere end 9000 kræftpatienter, der deltog i 57 kliniske forsøg. Meta-analyse af generelle overlevelseshdata frembragte et punktestimat på 1,08 til fordel for kontrolgrupper (95 % CI: 0,99, 1,18; forsøg og 8167 patienter). Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6769 patienter) hos patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin. Der er derfor pålideligt bevis for, at kræftpatienter, der behandles med rekombinant, human erythropoietin, udsættes for markant skade. Det er uklart i hvilken grad disse resultater kan hænge sammen med administrationen af rekombinant, human erythropoietin til kræftpatienter, som behandles med kemoterapi for at opnå hæmoglobinkoncentrationer på mindre end 13 g/dl, da kun få patienter med disse karakteristika blev inkluderet i de undersøgte data. Overlevelse og tumorudvikling hos kræftpatienter, der behandles med Dynepo for anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt, er ikke blevet undersøgt. Det er uklart i hvilken grad de observerede resultater i de kliniske forsøg, omtalt ovenfor kan omfatte denne patientpopulation, især taget i betragtning af, at doseringer, der administreres ved nyreindikation, er lavere end for cancerindikation.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af erythropoietin efter administration af epoetin-delta er blevet undersøgt i såvel raske frivillige som i patienter med kronisk nyresvigt. Efter intravenøs dosering svarer fordelingsvolumen omtrentligt til den totale blodvolumen og ligger på mellem 0,063 til 0,097 l/kg. Elimineringshalveringstiden er i patienter fra 4,7 til 13,2 timer. Halveringstiden er ca. 50 % kortere i raske. Efter administration af doser fra 50 IE/kg til 300 IE/kg forefindes der målelige koncentrationer af erythropoietin i mindst 24 timer. Påvirkning af erythropoietin efter administration af epoetin delta forøges proportionalt hos patienter, der får doser på 50 IE/kg til 300 IE/kg intravenøst. Ingen akkumulation af epoetin delta blev observeret efter gentagne intravenøse administreringer tre gange om ugen.

Peak-serumkoncentrationer for subkutan, administreret epoetin delta forekommer ved mellem 8 og 36 timer efter injektion. Halveringstiden af subkutan administreret epoetin delta er forlænget i forhold til intravenøs administration og går fra 27 til 33 timer i patienter. Biotilgængeligheden af subkutan administreret epoetin delta er mellem 26 % og 36 %.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyreforsøg, der blev gennemført med både Dynepo og epoetin-alfa hos drægtige rotter og kaniner viste ingen teratogen virkning, men indikerede klasse-relateret, reversibel effekt på vækst og hæmatopoiese hos afkommet.

Virkninger i ikke-kliniske forsøg blev kun observeret ved eksponering, der anses for tilstrækkeligt meget højere end den maksimale, humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for den kliniske anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Monobasisk natriumfosfatmonohydrat

Dibasisk natriumfosfatheptahydrat

Polysorbat 20

Natriumklorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfrys. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Uåbnede, fyldte sprøjter kan opbevares uden for køleskab, men ved under 25°C, i en enkelt periode på højst 5 dage. Den reviderede udløbsdato for opbevaring ved under 25°C må ikke overskride den udløbsdato, der er fastsat ifølge opbevaringstiden på 2 år. Efter 5 dages opbevaring ved under 25°C skal de fyldte sprøjter kasseres.

6.5 Emballage typer og pakningsstørrelser

Forfyldt type I-glassprøjte med brombutyl-gummiprop, 27 gauge rustfri stålkanylen med kanylehætte af stift naturgummi og polystyren, polystyren stempelstang og en sikkerhedsanordning til kanylen. Findes i pakker med 6 stk. fyldte injektionssprøjter.

6.6 Regler for bortskaffelse af et brugt lægemiddelprodukt eller affaldsmaterialer fra et sådant produkt samt anden håndtering af produktet

Ikke anvendte lægemidler samt evt. affald bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

Ved subkutan administration bør injektionsstedet veksles ved hver administration.

Undersøg den fyldte injektionssprøjte før anvendelse. Den må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs, uden synlige faste partikler, og hvis den er af vandig konsistens.

Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes. Ved langvarig, kraftig omrystning kan den aktive substans denatureres.

Injektionssprøjten er udstyret med en sikkerhedssanordning til forebyggelse af kanylestikskader. Anordningen påvirker ikke injektionssprøjten normale funktion, og sprøjten kan roteres i anordningen. Injicér den krævede mængde. Når injektionen er givet, vil sikkerhedsanordningen dække kanylen, når stemplet udløses. Lad sprøjten bevæge sig opad, indtil hele kanylen er dækket.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/211/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 18. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 18. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Detaljeret information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynepo 2.000 IE/0,5 ml, injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 2.000 IE pr. 0,5 ml (4.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

Epoetin delta fremstilles i human celler (HT-1080) ved hjælp af genaktiveringsteknologi.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

Klar, farveløs og vandlignende.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dynepo er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyresvigt. Det kan anvendes til patienter i dialyse samt til patienter, der ikke er i dialyse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Dynepo bør kun påbegyndes af læger med erfaring inden for behandling af anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt.

Doseringen af Dynepo skal justeres individuelt for at opretholde hæmoglobinniveauet inden for målområdet 10 til 12 g/dl.

Symptomer på anæmi og følgesygdomme kan variere efter alder, køn og den generelle sygdomsbelastning; det er nødvendigt at få en læges vurdering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand. Dynepo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at forhøje hæmoglobin til ikke mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan anvendelse er at foretrække hos patienter, der ikke modtager dialyse, for at undgå at skulle stikke i ydre vener.

På grund af intrapatientvariation, kan der hos enkelte patienter lejlighedsvis observeres individuelle hæmoglobinværdier, der ligger over eller under det ønskede hæmoglobinniveau.

Hæmoglobinvariabilitet bør håndteres via dosisjustering, med hensyntagen til hæmoglobinmålintervallet på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (8,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås; vejledning til hensigtsmæssig dosisjustering, når hæmoglobinværdier, der overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), observeres, er beskrevet nedenfor (se afsnittet om dosisadministration nedenfor).

En stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det forekommer, skal hensigtsmæssig dosisjustering gennemføres som foreskrevet.

Der bør føres nøje opsyn med patienterne for at sikre, at den laveste godkendte dosis af Dynepo anvendes til hensigtsmæssig kontrol af symptomerne på anæmi.

Dosisjustering

Startdosis er 50 IE/kg tre gange ugentligt, hvis administreret intravenøst. 50 IE/kg to gange om ugen, hvis administreret subkutant.

Det er ikke sikkert, at anvendelse er nødvendig de første 3 måneder efter start af peritoneal dialyse, da en stigning i hæmoglobin ofte forekommer i denne periode.

Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at afgøre, om patienten reagerer på en dosering af Dynepo, før doseringen justeres. På grund af den tid som er nødvendig for erythropoiesis, kan der opstå et interval på ca. 4 uger mellem tidspunktet for dosisjusteringen (start, forhøjelse, nedsættelse eller ophør) og en markant ændring i hæmoglobin. Derfor bør dosisjustering ikke foretages oftere end 1 gang om måneden, medmindre det er klinisk indiceret.

Dosis skal nedsættes med 25 % - 50 %, eller behandlingen tilbagetrækkes midlertidigt og siden genindføres med en lavere dosis, hvis:

- Hæmoglobinniveauet når ≥ 12 g/dl, eller
- Stigningsraten for hæmoglobin > 2 g/dl over en 4 ugers periode.

Dosis skal sættes op med 25 % - 50 % hvis:

- Hæmoglobinniveauet falder til under < 10 g/dl, og
- Stigningsraten for hæmoglobin ligger under 0,7 g/dl over en 4 ugers periode.

Administration

Dynepo kan administreres intravenøst eller subkutant. Subkutan selvinjektion kan anvendes efter oplæring ved en sundhedsmedarbejder.

Når Dynepo administreres subkutant er den nødvendige ugentlige dosis lavere, end når Dynepo administreres intravenøst.

Ved subkutan injektion skal hele kanylen føres perpendikulært ind i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefingre. Hudfolden skal holdes mellem fingrene under hele injektionen.

Bortkast injektionssprøjten efter første brug.

Særlige patientkategorier

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre patienter.

Patienter med homozygot seglcelleanæmi og nyresvigt bør, hvis muligt, fastholdes på en total hæmoglobinkoncentration mellem 7 og 9 g/dl.

Erfaring med behandling af børn er begrænset.

På grund af begrænset erfaring kunne effekten og sikkerheden af Dynepo ikke vurderes hos patienter med nedsat leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Ukontrolleret forhøjet blodtryk.

4.4 Særlige advarsler og forholdsregler vedrørende brug

Hos patienter med kronisk nyresvigt må den vedligeholdende hæmoglobinkoncentration ikke overskride den øvre grænse for den tilsigtede hæmoglobinkoncentration, der anbefales i afsnit 4.2.

Ved kliniske forsøg blev der observeret øget risiko for dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser, ved administrering af erythropoiese-stimulerende virkemidler (ESA) for at opnå hæmoglobin på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke vist markante fordele, der kan tilskrives administrering af epoteiner, når hæmoglobinkoncentrationen forøges udover det niveau, som er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og undgå blodtransfusion.

Hypertension

De fleste patienter med kronisk nyresvigt har en fortid med for højt blodtryk. Patienter som behandles med Dynepo kan få forhøjet blodtryk eller forværring af eksisterende hypertension. Derfor skal patienter, som behandles med Dynepo, nøje overvåges og deres blodtryk kontrolleres. Blodtrykket skal være tilstrækkeligt under kontrol inden påbegyndelse og under behandling, for at forebygge akutte komplikationer, såsom hypertensiv encefalopati og relaterede komplikationer (krampeanfald, slagtilfælde). Hvis disse reaktioner opstår, kræver de omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling. Særsigt opmærksomhed skal rettes mod pludselige skarpe, migræneagtige hovedpineanfald, som et muligt advarselstegn.

Forhøjelse blodtrykket kan kræve behandling med anti-hypertensiva eller dosisforhøjelse af allerede ordineret anti-hypertensiva. Endvidere er det nødvendigt at overveje en reduktion af den administrerede dosis Dynepo. Hvis blodtrykket fortsat er højt, kan en kortvarig afbrydelse af Dynepo-behandlingen være påkrævet.

Når hypertensionen er bragt under kontrol med en mere intensiv behandling, bør Dynepo-behandlingen genoptages ved en reduceret dosis.

Jernmåling

Under Dynepo-behandling kan absolut eller funktionel jernmangel opstå. Dette er den mest almene årsag til en mangelfuld respons på erythropoietinbehandling.

Derfor skal patientens jerndepoter, heriblandt transferrinmætning og serumferritin, bestemmes før og i løbet af en Dynepo-behandling. Transferrinmætning skal være mindst 20 % og ferritin skal være mindst 100 µg/l. Hvis transferrinmætning falder til under 20 %, eller hvis ferritin falder til under 100 µg/l, skal der gives jerntilskud. Faktisk alle patienter vil med tiden kræve jerntilskud for at forhøje eller vedligeholde transferrinmætning og ferritin i niveauer, som tilstrækkeligt vil understøtte erythropoiesis stimuleret af Dynepo.

Anæmi hos epoetin-resistente eller hyporesponsive patienter, som ikke reagerer på 20.000 IE/uge, bør undersøges, heriblandt henvises til en hæmatolog.

Hos patienter som ikke mangler jern, og som udviser manglende respons på behandling med Dynepo, bør følgende tilstande overvejes og behandles, hvis nødvendigt:

- Infektion/inflammation
- Okkult blodtab
- Hyperparathyroidisme/Ostetis fibrosa cystica
- Aluminiumforgiftning
- Hæmoglobinopathier så som thalassemi eller seglcelleanæmi
- Vitaminmangel, fx. Folsyre-eller vitamin B12-mangel
- Hæmolyse
- Maligne sygdomme, inklusiv multiple myelom og myelodysplastisk syndrom.
- Underernæring

Laboratoriemålinger

Det anbefales at udføre en komplet blodtælling og trombocyttælling regelmæssigt.

Hæmoglobinniveauet bør bestemmes 1 gang om ugen, indtil den har stabiliseret sig i det foreslåede målområde, og vedligeholdelsesdosen er blevet etableret. Efter enhver dosisjustering skal hæmoglobinniveauet bestemmes 1 gang om ugen indtil det har stabiliseret sig i målområdet. Derefter skal hæmoglobinniveauet monitoreres med jævne intervaller.

Serumlaboratorieværdierne, inklusive kreatinin og kalium, skal monitoreres regelmæssigt i løbet af Dynepo-behandlingen.

Andet

Selv om det ikke er blevet observeret med Dynepo, anbefales det at administrere den første dosis under lægelig opsyn, da anafylaktiske reaktioner kan opstå ved erythropoietinbehandling.

Anvendelsen af Dynepo til nefrosclerotiske patienter som endnu ikke er i dialyse, bør bedømmes individuelt, da en mulig acceleration af udviklingen af nyreinsufficiens ikke kan udelukkes med sikkerhed.

Under hæmodialyse kan patienter som behandles med Dynepo, få brug for øget antikoagulationsbehandling, for at forhindre koagulation af den arteriovenøse anastomose.

Misbrug af epotein hos raske personer kan føre til en stærk forøgelse af hæmoglobin og hæmatokrit. Dette kan føre til livstruende, kardiovaskulære komplikationer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Der er ikke indberettet tilfælde af interaktion i forbindelse med Dynepo-behandling i kliniske studier.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningen ved graviditet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide. I tilfælde af anvendelse under graviditet, bør samtidigt jerntilskud til moderen overvejes.

Amning: Det vides ikke om Dynepo udskilles i modermælken hos mennesker. Da mange stoffer udskilles i modermælk, bør der udvises forsigtighed når Dynepo administreres til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Dynepo påvirker i ubetydelig i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Cirka 10 % af patienterne kan forventes at opleve en utilsigtet lægemiddelreaktion. De mest almindelige er hypertension, trombose i forbindelse med anfald og hovedpine. Klinisk erfaring med epoetiner peger på, at risikoen for hypertension og trombose kan nedbringes ved at titrere dosis for at opretholde et hæmoglobinniveau på mellem 10 til 12 g/dl.

Hyppigheden, hvormed bivirkningerne optrådte under behandling med Dynepo, er vist i nedenstående tabel. Inden for hver hyppighedsgruppe, er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Almindelig (≥1/100 til, <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til, □1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til, <1/1.000)
Blod- og lymfesystem		Polycytæmi Trombocytose	
Nervesystemet	Hovedpine		Kramper
Vaskulære sygdomme	Hypertension		
Mavetarmkanalen		Diarré Kvalme	
Hud- og subkutanvæv		Pruritus	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Trombose opstået i forbindelse med injektionsstedet/administrationsvejen	Smertereaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerter, blødning) Influenzalignende symptomer	

Der er observeret stigninger i serumlaboratorieværdierne inklusive kreatinin og kalium (se afsnit 4.4).

4.9 Overdosering

Den maksimale, uskadelige dosis epoetin delta som kan gives, enten som enkel dosis eller multi dosis, er ikke fastsat.

Behandling kan føre til polycytæmi, hvis hæmoglobin/hæmatokrit ikke overvåges nøje og dosis passende justeres derefter. Hvis det foreslåede målområde overskrides, skal behandling med epoetin delta ophøre midlertidigt, indtil hæmoglobin/hæmatokrit vender tilbage til den foreslåede målområde. Derefter kan epoetin delta atter introduceres i en lavere dosis (se afsnit 4.2).

Hvis alvorlig polycytæmi opstår, kan konventionelle metoder (flebotomi) være indiceret for at nedsætte hæmoglobinniveaet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Middel mod anæmi, ATC-kode: B03XA.

Erythropoietin er et glycoprotein, som stimulerer dannelsen af erythrocyter via stimulation af erythrocyt-forstadier i knoglemarven. Det virker som en mitose-stimulerende faktor og et celledifferentierende hormon.

Den biologiske effekt af erythropoietin er blevet demonstreret efter intravenøs og subkutan anvendelse i forskellige dyremodeller in vivo (rotter og hunde). Efter administration af epoetin-delta steg antallet af erythrocytter, Hb værdierne og reticulocytallene, såvel som ⁵⁹Fe-optagelseshastigheden.

Under de kliniske afprøvninger var der, baseret på den kliniske respons, ingen indikation for udvikling af neutraliserende antistoffer for epoetin-delta hos mennesker.

Når doseringen ophører, nærmer erythropoietinparametrene sig igen basislinje inden for regenerationsperioden på 1-3 måneder. Subkutan tilførsel resulterer i et mønster for erythropoietinstimulering svarende til det, som ses efter intravenøs tilførsel.

Patienter med cancer

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der primært stimulerer produktionen af røde blodlegemer. Erythropoietinreceptorer kan udtrykkes på overfladen af tumorceller.

Overlevelse og tumorudvikling er blevet undersøgt i fem store kontrollerede forsøg med epoetin alfa, -beta og darbepoetin alfa, med 2833 involverede patienter, hvoraf fire var dobbeltblindede placebokontrollerede forsøg, og et var en ublindt forsøg. To af forsøgene rekrutterede patienter, der blev behandlet med kemoterapi. Den tilsigtede hæmoglobinkoncentration i to undersøgelser var > 13 g/dl; i de resterende tre undersøgelser var den på 12-14 g/dl. I den ublindede undersøgelse var der ingen forskel på generel overlevelse blandt patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin og kontrolgrupper. I de fire placebokontrolgruppeforsøg lå hazard ratio for generel overlevelse på mellem 1,25 og 2,47, til fordel for kontrolgruppen. Disse forsøg har vedvarende vist en uforklaret, statistisk markant, overdreven dødelighed hos patienter med anæmi i forbindelse med forskellige almindelige kræfttyper, som modtog rekombinant, human erythropoietin, sammenlignet med kontrolgrupper. Overordnede resultater for overlevelse i forsøgene kunne ikke forklares tilfredsstillende med forskelle i forekomsten af trombose og relaterede komplikationer blandt de patienter, der modtog rekombinant, human erythropoietin, og patienterne i kontrolgruppen.

Der blev også udført en systematisk undersøgelse med mere end 9000 kræftpatienter, der deltog i 57 kliniske forsøg. Meta-analyse af generelle overlevelseshdata frembragte et punktestimat på 1,08 til fordel for kontrolgrupper (95 % CI: 0,99, 1,18; forsøg og 8167 patienter). Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6769 patienter) hos patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin. Der er derfor pålideligt bevis for, at kræftpatienter, der behandles med rekombinant, human erythropoietin, udsættes for markant skade. Det er uklart i hvilken grad disse resultater kan hænge sammen med administrationen af rekombinant, human erythropoietin til kræftpatienter, som behandles med kemoterapi for at opnå hæmoglobinkoncentrationer på mindre end 13 g/dl, da kun få patienter med disse karakteristika blev inkluderet i de undersøgte data. Overlevelse og tumorudvikling hos kræftpatienter, der behandles med Dynepo for anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt, er ikke blevet undersøgt. Det er uklart i hvilken grad de observerede resultater i de kliniske forsøg, omtalt ovenfor kan omfatte denne patientpopulation, især taget i betragtning af, at doseringer, der administreres ved nyreindikation, er lavere end for cancerindikation.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af erythropoietin efter administration af epoetin-delta er blevet undersøgt i såvel raske frivillige som i patienter med kronisk nyresvigt. Efter intravenøs dosering svarer fordelingsvolumen omtrentligt til den totale blodvolumen og ligger på mellem 0,063 til 0,097 l/kg. Elimineringshalveringstiden er i patienter fra 4,7 til 13,2 timer. Halveringstiden er ca. 50 % kortere i raske. Efter administration af doser fra 50 IE/kg til 300 IE/kg forefindes der målelige koncentrationer af erythropoietin i mindst 24 timer. Påvirkning af erythropoietin efter administration af epoetin delta forøges proportionalt hos patienter, der får doser på 50 IE/kg til 300 IE/kg intravenøst. Ingen akkumulation af epoetin delta blev observeret efter gentagne intravenøse administreringer tre gange om ugen.

Peak-serumkoncentrationer for subkutant, administreret epoetin delta forekommer ved mellem 8 og 36 timer efter injektion. Halveringstiden af subkutant administreret epoetin delta er forlænget i forhold til intravenøs administration og går fra 27 til 33 timer i patienter. Biotilgængeligheden af subkutant administreret epoetin delta er mellem 26 % og 36 %.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyreforsøg, der blev gennemført med både Dynepo og epoetin-alfa hos drægtige rotter og kaniner viste ingen teratogen virkning, men indikerede klasse-relateret, reversibel effekt på vækst og hæmatopoiese hos afkommet.

Virkninger i ikke-kliniske forsøg blev kun observeret ved eksponering, der anses for tilstrækkeligt meget højere end den maksimale, humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for den kliniske anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Monobasisk natriumfosfatmonohydrat

Dibasisk natriumfosfatheptahydrat

Polysorbat 20

Natriumklorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfrys. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Uåbnede, fyldte sprøjter kan opbevares uden for køleskab, men ved under 25°C, i en enkelt periode på højst 5 dage. Den reviderede udløbsdato for opbevaring ved under 25°C må ikke overskride den udløbsdato, der er fastsat ifølge opbevaringstiden på 2 år. Efter 5 dages opbevaring ved under 25°C skal de fyldte sprøjter kasseres.

6.5 Emballage typer og pakningsstørrelser

Forfyldt type I-glassprøjte med brombutyl-gummiprop, 27 gauge rustfri stålkanylen med kanylehætte af stift naturgummi og polystyren, polystyren stempelstang og en sikkerhedsanordning til kanylen. Findes i pakker med 6 stk. fyldte injektionssprøjter.

6.6 Regler for bortskaffelse af et brugt lægemiddelprodukt eller affaldsmaterialer fra et sådant produkt samt anden håndtering af produktet

Ikke anvendte lægemidler samt evt. affald bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

Ved subkutan administration bør injektionsstedet veksles ved hver administration.

Undersøg den fyldte injektionssprøjte før anvendelse. Den må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs, uden synlige faste partikler, og hvis den er af vandig konsistens.

Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes. Ved langvarig, kraftig omrystning kan den aktive substans denatureres.

Injektionssprøjten er udstyret med en sikkerhedssanordning til forebyggelse af kanylestikskader. Anordningen påvirker ikke injektionssprøjten normale funktion, og sprøjten kan roteres i anordningen. Injicér den krævede mængde. Når injektionen er givet, vil sikkerhedsanordningen dække kanylen, når stemplet udløses. Lad sprøjten bevæge sig opad, indtil hele kanylen er dækket.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/211/002

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 18. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 18. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynepo 3000 IE/0,3 ml, injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 3.000 IE pr. 0,3 ml (10.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

Epoetin delta fremstilles i human celler (HT-1080) ved hjælp af genaktiveringsteknologi.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

Klar, farveløs og vandlignende.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dynepo er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyresvigt. Det kan anvendes til patienter i dialyse samt til patienter, der ikke er i dialyse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Dynepo bør kun påbegyndes af læger med erfaring inden for behandling af anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt.

Doseringen af Dynepo skal justeres individuelt for at opretholde hæmoglobinniveauet inden for målområdet 10 til 12 g/dl.

Symptomer på anæmi og følgesygdomme kan variere efter alder, køn og den generelle sygdomsbelastning; det er nødvendigt at få en læges vurdering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand. Dynepo skal indgives enten subkutan eller intravenøst for at forhøje hæmoglobin til ikke mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan anvendelse er at foretrække hos patienter, der ikke modtager dialyse, for at undgå at skulle stikke i ydre vener.

På grund af intrapatientvariation, kan der hos enkelte patienter lejlighedsvis observeres individuelle hæmoglobinværdier, der ligger over eller under det ønskede hæmoglobinniveau.

Hæmoglobinvariabilitet bør håndteres via dosisjustering, med hensyntagen til hæmoglobinmålintervallet på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (8,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås; vejledning til hensigtsmæssig dosisjustering, når hæmoglobinværdier, der overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), observeres, er beskrevet nedenfor (se afsnittet om dosisadministration nedenfor).

En stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det forekommer, skal hensigtsmæssig dosisjustering gennemføres som foreskrevet.

Der bør føres nøje opsyn med patienterne for at sikre, at den laveste godkendte dosis af Dynepo anvendes til hensigtsmæssig kontrol af symptomerne på anæmi.

Dosisjustering

Startdosis er 50 IE/kg tre gange ugentligt, hvis administreret intravenøst. 50 IE/kg to gange om ugen, hvis administreret subkutant.

Det er ikke sikkert, at anvendelse er nødvendig de første 3 måneder efter start af peritoneal dialyse, da en stigning i hæmoglobin ofte forekommer i denne periode.

Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at afgøre, om patienten reagerer på en dosering af Dynepo, før doseringen justeres. På grund af den tid som er nødvendig for erythropoiesis, kan der opstå et interval på ca. 4 uger mellem tidspunktet for dosisjusteringen (start, forhøjelse, nedsættelse eller ophør) og en markant ændring i hæmoglobin. Derfor bør dosisjustering ikke foretages oftere end 1 gang om måneden, medmindre det er klinisk indiceret.

Dosis skal nedsættes med 25 % - 50 %, eller behandlingen tilbagetrækkes midlertidigt og siden genindføres med en lavere dosis, hvis:

- Hæmoglobinniveauet når ≥ 12 g/dl, eller
- Stigningsraten for hæmoglobin > 2 g/dl over en 4 ugers periode.

Dosis skal sættes op med 25 % - 50 % hvis:

- Hæmoglobinniveauet falder til under < 10 g/dl, og
- Stigningsraten for hæmoglobin ligger under 0,7 g/dl over en 4 ugers periode.

Administration

Dynepo kan administreres intravenøst eller subkutant. Subkutan selvinjektion kan anvendes efter oplæring ved en sundhedsmedarbejder.

Når Dynepo administreres subkutant er den nødvendige ugentlige dosis lavere, end når Dynepo administreres intravenøst.

Ved subkutan injektion skal hele kanylen føres perpendikulært ind i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefingre. Hudfolden skal holdes mellem fingrene under hele injektionen.

Bortkast injektionssprøjten efter første brug.

Særlige patientkategorier

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre patienter.

Patienter med homozygot seglcelleanæmi og nyresvigt bør, hvis muligt, fastholdes på en total hæmoglobinkoncentration mellem 7 og 9 g/dl.

Erfaring med behandling af børn er begrænset.

På grund af begrænset erfaring kunne effekten og sikkerheden af Dynepo ikke vurderes hos patienter med nedsat leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Ukontrolleret forhøjet blodtryk.

4.4 Særlige advarsler og forholdsregler vedrørende brug

Hos patienter med kronisk nyresvigt må den vedligeholdende hæmoglobinkoncentration ikke overskride den øvre grænse for den tilsigtede hæmoglobinkoncentration, der anbefales i afsnit 4.2.

Ved kliniske forsøg blev der observeret øget risiko for dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser, ved administrering af erythropoiese-stimulerende virkemidler (ESA) for at opnå hæmoglobin på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke vist markante fordele, der kan tilskrives administrering af epoteiner, når hæmoglobinkoncentrationen forøges udover det niveau, som er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og undgå blodtransfusion.

Hypertension

De fleste patienter med kronisk nyresvigt har en fortid med for højt blodtryk. Patienter som behandles med Dynepo kan få forhøjet blodtryk eller forværring af eksisterende hypertension. Derfor skal patienter, som behandles med Dynepo, nøje overvåges og deres blodtryk kontrolleres. Blodtrykket skal være tilstrækkeligt under kontrol inden påbegyndelse og under behandling, for at forebygge akutte komplikationer, såsom hypertensiv encefalopati og relaterede komplikationer (krampeanfald, slagtilfælde). Hvis disse reaktioner opstår, kræver de omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling. Særsigt opmærksomhed skal rettes mod pludselige skarpe, migræneagtige hovedpineanfald, som et muligt advarselstegn.

Forhøjelse blodtrykket kan kræve behandling med anti-hypertensiva eller dosisforhøjelse af allerede ordineret anti-hypertensiva. Endvidere er det nødvendigt at overveje en reduktion af den administrerede dosis Dynepo. Hvis blodtrykket fortsat er højt, kan en kortvarig afbrydelse af Dynepo-behandlingen være påkrævet.

Når hypertensionen er bragt under kontrol med en mere intensiv behandling, bør Dynepo-behandlingen genoptages ved en reduceret dosis.

Jernmåling

Under Dynepo-behandling kan absolut eller funktionel jernmangel opstå. Dette er den mest almene årsag til en mangelfuld respons på erythropoietinbehandling.

Derfor skal patientens jerndepoter, heriblandt transferrinmætning og serumferritin, bestemmes før og i løbet af en Dynepo-behandling. Transferrinmætning skal være mindst 20 % og ferritin skal være mindst 100 µg/l. Hvis transferrinmætning falder til under 20 %, eller hvis ferritin falder til under 100 µg/l, skal der gives jerntilskud. Faktisk alle patienter vil med tiden kræve jerntilskud for at forhøje eller vedligeholde transferrinmætning og ferritin i niveauer, som tilstrækkeligt vil understøtte erythropoiesis stimuleret af Dynepo.

Anæmi hos epoetin-resistente eller hyporesponsive patienter, som ikke reagerer på 20.000 IE/uge, bør undersøges, heriblandt henvises til en hæmatolog.

Hos patienter som ikke mangler jern, og som udviser manglende respons på behandling med Dynepo, bør følgende tilstande overvejes og behandles, hvis nødvendigt:

- Infektion/inflammation
- Okkult blodtab
- Hyperparathyroidisme/Ostetis fibrosa cystica
- Aluminiumforgiftning
- Hæmoglobinopathier så som thalassemi eller seglcelleanæmi
- Vitaminmangel, fx. Folsyre-eller vitamin B12-mangel
- Hæmolyse
- Maligne sygdomme, inklusiv multiple myelom og myelodysplastisk syndrom.
- Underernæring

Laboratoriemålinger

Det anbefales at udføre en komplet blodtælling og trombocyttælling regelmæssigt.

Hæmoglobinniveauet bør bestemmes 1 gang om ugen, indtil den har stabiliseret sig i det foreslåede målområde, og vedligeholdelsesdosen er blevet etableret. Efter enhver dosisjustering skal hæmoglobinniveauet bestemmes 1 gang om ugen indtil det har stabiliseret sig i målområdet. Derefter skal hæmoglobinniveauet monitoreres med jævne intervaller.

Serumlaboratorieværdierne, inklusive kreatinin og kalium, skal monitoreres regelmæssigt i løbet af Dynepo-behandlingen.

Andet

Selv om det ikke er blevet observeret med Dynepo, anbefales det at administrere den første dosis under lægelig opsyn, da anafylaktiske reaktioner kan opstå ved erythropoietinbehandling.

Anvendelsen af Dynepo til nefrosclerotiske patienter som endnu ikke er i dialyse, bør bedømmes individuelt, da en mulig acceleration af udviklingen af nyreinsufficiens ikke kan udelukkes med sikkerhed.

Under hæmodialyse kan patienter som behandles med Dynepo, få brug for øget antikoagulationsbehandling, for at forhindre koagulation af den arteriovenøse anastomose.

Misbrug af epotein hos raske personer kan føre til en stærk forøgelse af hæmoglobin og hæmatokrit. Dette kan føre til livstruende, kardiovaskulære komplikationer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Der er ikke indberettet tilfælde af interaktion i forbindelse med Dynepo-behandling i kliniske studier.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningen ved graviditet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide. I tilfælde af anvendelse under graviditet, bør samtidigt jerntilskud til moderen overvejes.

Amning: Det vides ikke om Dynepo udskilles i modermælken hos mennesker. Da mange stoffer udskilles i modermælk, bør der udvises forsigtighed når Dynepo administreres til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Dynepo påvirker i ubetydelig i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Cirka 10 % af patienterne kan forventes at opleve en utilsigtet lægemiddelreaktion. De mest almindelige er hypertension, trombose i forbindelse med anfald og hovedpine. Klinisk erfaring med epoetiner peger på, at risikoen for hypertension og trombose kan nedbringes ved at titrere dosis for at opretholde et hæmoglobinniveau på mellem 10 til 12 g/dl.

Hyppigheden, hvormed bivirkningerne optrådte under behandling med Dynepo, er vist i nedenstående tabel. Inden for hver hyppighedsgruppe, er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Almindelig (≥1/100 til, <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til, □1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til, <1/1.000)
Blod- og lymfesystem		Polycytæmi Trombocytose	
Nervesystemet	Hovedpine		Kramper
Vaskulære sygdomme	Hypertension		
Mavetarmkanalen		Diarré Kvalme	
Hud- og subkutanvæv		Pruritus	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Trombose opstået i forbindelse med injektionsstedet/administrationsvejen	Smertereaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerter, blødning) Influenzalignende symptomer	

Der er observeret stigninger i serumlaboratorieværdierne inklusive kreatinin og kalium (se afsnit 4.4).

4.9 Overdosering

Den maksimale, uskadelige dosis epoetin delta som kan gives, enten som enkel dosis eller multi dosis, er ikke fastsat.

Behandling kan føre til polycytæmi, hvis hæmoglobin/hæmatokrit ikke overvåges nøje og dosis passende justeres derefter. Hvis det foreslåede målområde overskrides, skal behandling med epoetin delta ophøre midlertidigt, indtil hæmoglobin/hæmatokrit vender tilbage til den foreslåede målområde. Derefter kan epoetin delta atter introduceres i en lavere dosis (se afsnit 4.2).

Hvis alvorlig polycytæmi opstår, kan konventionelle metoder (flebotomi) være indiceret for at nedsætte hæmoglobinniveaet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Middel mod anæmi, ATC-kode: B03XA.

Erythropoietin er et glycoprotein, som stimulerer dannelsen af erythrocyter via stimulation af erythrocyt-forstadier i knoglemarven. Det virker som en mitose-stimulerende faktor og et celledifferentierende hormon.

Den biologiske effekt af erythropoietin er blevet demonstreret efter intravenøs og subkutan anvendelse i forskellige dyremodeller in vivo (rotter og hunde). Efter administration af epoetin-delta steg antallet af erythrocytter, Hb værdierne og reticulocytallene, såvel som ⁵⁹Fe-optagelseshastigheden.

Under de kliniske afprøvninger var der, baseret på den kliniske respons, ingen indikation for udvikling af neutraliserende antistoffer for epoetin-delta hos mennesker.

Når doseringen ophører, nærmer erythropoietinparametrene sig igen basislinje inden for regenerationsperioden på 1-3 måneder. Subkutan tilførsel resulterer i et mønster for erythropoietinstimulering svarende til det, som ses efter intravenøs tilførsel.

Patienter med cancer

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der primært stimulerer produktionen af røde blodlegemer. Erythropoietinreceptorer kan udtrykkes på overfladen af tumorceller.

Overlevelse og tumorudvikling er blevet undersøgt i fem store kontrollerede forsøg med epoetin alfa, -beta og darbepoetin alfa, med 2833 involverede patienter, hvoraf fire var dobbeltblindede placebokontrollerede forsøg, og et var en ublindt forsøg. To af forsøgene rekrutterede patienter, der blev behandlet med kemoterapi. Den tilsigtede hæmoglobinkoncentration i to undersøgelser var > 13 g/dl; i de resterende tre undersøgelser var den på 12-14 g/dl. I den ublindede undersøgelse var der ingen forskel på generel overlevelse blandt patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin og kontrolgrupper. I de fire placebokontrolgruppeforsøg lå hazard ratio for generel overlevelse på mellem 1,25 og 2,47, til fordel for kontrolgruppen. Disse forsøg har vedvarende vist en uforklaret, statistisk markant, overdreven dødelighed hos patienter med anæmi i forbindelse med forskellige almindelige kræfttyper, som modtog rekombinant, human erythropoietin, sammenlignet med kontrolgrupper. Overordnede resultater for overlevelse i forsøgene kunne ikke forklares tilfredsstillende med forskelle i forekomsten af trombose og relaterede komplikationer blandt de patienter, der modtog rekombinant, human erythropoietin, og patienterne i kontrolgruppen.

Der blev også udført en systematisk undersøgelse med mere end 9000 kræftpatienter, der deltog i 57 kliniske forsøg. Meta-analyse af generelle overlevelseshdata frembragte et punktestimat på 1,08 til fordel for kontrolgrupper (95 % CI: 0,99, 1,18; forsøg og 8167 patienter). Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6769 patienter) hos patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin. Der er derfor pålideligt bevis for, at kræftpatienter, der behandles med rekombinant, human erythropoietin, udsættes for markant skade. Det er uklart i hvilken grad disse resultater kan hænge sammen med administrationen af rekombinant, human erythropoietin til kræftpatienter, som behandles med kemoterapi for at opnå hæmoglobinkoncentrationer på mindre end 13 g/dl, da kun få patienter med disse karakteristika blev inkluderet i de undersøgte data. Overlevelse og tumorudvikling hos kræftpatienter, der behandles med Dynepo for anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt, er ikke blevet undersøgt. Det er uklart i hvilken grad de observerede resultater i de kliniske forsøg, omtalt ovenfor kan omfatte denne patientpopulation, især taget i betragtning af, at doseringer, der administreres ved nyreindikation, er lavere end for cancerindikation.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af erythropoietin efter administration af epoetin-delta er blevet undersøgt i såvel raske frivillige som i patienter med kronisk nyresvigt. Efter intravenøs dosering svarer fordelingsvolumen omtrentligt til den totale blodvolumen og ligger på mellem 0,063 til 0,097 l/kg. Elimineringshalveringstiden er i patienter fra 4,7 til 13,2 timer. Halveringstiden er ca. 50 % kortere i raske. Efter administration af doser fra 50 IE/kg til 300 IE/kg forefindes der målelige koncentrationer af erythropoietin i mindst 24 timer. Påvirkning af erythropoietin efter administration af epoetin delta forøges proportionalt hos patienter, der får doser på 50 IE/kg til 300 IE/kg intravenøst. Ingen akkumulation af epoetin delta blev observeret efter gentagne intravenøse administreringer tre gange om ugen.

Peak-serumkoncentrationer for subkutan, administreret epoetin delta forekommer ved mellem 8 og 36 timer efter injektion. Halveringstiden af subkutan administreret epoetin delta er forlænget i forhold til intravenøs administration og går fra 27 til 33 timer i patienter. Biotilgængeligheden af subkutan administreret epoetin delta er mellem 26 % og 36 %.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyreforsøg, der blev gennemført med både Dynepo og epoetin-alfa hos drægtige rotter og kaniner viste ingen teratogen virkning, men indikerede klasse-relateret, reversibel effekt på vækst og hæmatopoiese hos afkommet.

Virkninger i ikke-kliniske forsøg blev kun observeret ved eksponering, der anses for tilstrækkeligt meget højere end den maksimale, humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for den kliniske anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Monobasisk natriumfosfatmonohydrat

Dibasisk natriumfosfatheptahydrat

Polysorbat 20

Natriumklorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfrys. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Uåbnede, fyldte sprøjter kan opbevares uden for køleskab, men ved under 25°C, i en enkelt periode på højst 5 dage. Den reviderede udløbsdato for opbevaring ved under 25°C må ikke overskride den udløbsdato, der er fastsat ifølge opbevaringstiden på 2 år. Efter 5 dages opbevaring ved under 25°C skal de fyldte sprøjter kasseres.

6.5 Emballage typer og pakningsstørrelser

Forfyldt type I-glassprøjte med brombutyl-gummiprop, 27 gauge rustfri stålkanylen med kanylehætte af stift naturgummi og polystyren, polystyren stempelstang og en sikkerhedsanordning til kanylen. Findes i pakker med 6 stk. fyldte injektionssprøjter.

6.6 Regler for bortskaffelse af et brugt lægemiddelprodukt eller affaldsmaterialer fra et sådant produkt samt anden håndtering af produktet

Ikke anvendte lægemidler samt evt. affald bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

Ved subkutan administration bør injektionsstedet veksles ved hver administration.

Undersøg den fyldte injektionssprøjte før anvendelse. Den må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs, uden synlige faste partikler, og hvis den er af vandig konsistens.

Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes. Ved langvarig, kraftig omrystning kan den aktive substans denatureres.

Injektionssprøjten er udstyret med en sikkerhedssanordning til forebyggelse af kanylestikskader. Anordningen påvirker ikke injektionssprøjten normale funktion, og sprøjten kan roteres i anordningen. Injicér den krævede mængde. Når injektionen er givet, vil sikkerhedsanordningen dække kanylen, når stemplet udløses. Lad sprøjten bevæge sig opad, indtil hele kanylen er dækket.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/211/003

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 18. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 18. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynepo 4.000 IE/0,4 ml, injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 4.000 IE pr. 0,4 ml (10.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

Epoetin delta fremstilles i human celler (HT-1080) ved hjælp af genaktiveringsteknologi.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

Klar, farveløs og vandagtig.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dynepo er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyresvigt. Det kan anvendes til patienter i dialyse samt til patienter, der ikke er i dialyse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Dynepo bør kun påbegyndes af læger med erfaring inden for behandling af anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt.

Doseringen af Dynepo skal justeres individuelt for at opretholde hæmoglobinniveauet inden for målområdet 10 til 12 g/dl.

Symptomer på anæmi og følgesygdomme kan variere efter alder, køn og den generelle sygdomsbelastning; det er nødvendigt at få en læges vurdering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand. Dynepo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at forhøje hæmoglobin til ikke mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan anvendelse er at foretrække hos patienter, der ikke modtager dialyse, for at undgå at skulle stikke i ydre vener.

På grund af intrapatientvariation, kan der hos enkelte patienter lejlighedsvis observeres individuelle hæmoglobinværdier, der ligger over eller under det ønskede hæmoglobinniveau.

Hæmoglobinvariabilitet bør håndteres via dosisjustering, med hensyntagen til hæmoglobinmålintervallet på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (8,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås; vejledning til hensigtsmæssig dosisjustering, når hæmoglobinværdier, der overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), observeres, er beskrevet nedenfor (se afsnittet om dosisadministration nedenfor).

En stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det forekommer, skal hensigtsmæssig dosisjustering gennemføres som foreskrevet.

Der bør føres nøje opsyn med patienterne for at sikre, at den laveste godkendte dosis af Dynepo anvendes til hensigtsmæssig kontrol af symptomerne på anæmi.

Dosisjustering

Startdosis er 50 IE/kg tre gange ugentligt, hvis administreret intravenøst. 50 IE/kg to gange om ugen, hvis administreret subkutant.

Det er ikke sikkert, at anvendelse er nødvendig de første 3 måneder efter start af peritoneal dialyse, da en stigning i hæmoglobin ofte forekommer i denne periode.

Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at afgøre, om patienten reagerer på en dosering af Dynepo, før doseringen justeres. På grund af den tid som er nødvendig for erythropoiesis, kan der opstå et interval på ca. 4 uger mellem tidspunktet for dosisjusteringen (start, forhøjelse, nedsættelse eller ophør) og en markant ændring i hæmoglobin. Derfor bør dosisjustering ikke foretages oftere end 1 gang om måneden, medmindre det er klinisk indiceret.

Dosis skal nedsættes med 25 % - 50 %, eller behandlingen tilbagetrækkes midlertidigt og siden genindføres med en lavere dosis, hvis:

- Hæmoglobinniveauet når ≥ 12 g/dl, eller
- Stigningsraten for hæmoglobin > 2 g/dl over en 4 ugers periode.

Dosis skal sættes op med 25 % - 50 % hvis:

- Hæmoglobinniveauet falder til under < 10 g/dl, og
- Stigningsraten for hæmoglobin ligger under 0,7 g/dl over en 4 ugers periode.

Administration

Dynepo kan administreres intravenøst eller subkutant. Subkutan selvinjektion kan anvendes efter oplæring ved en sundhedsmedarbejder.

Når Dynepo administreres subkutant er den nødvendige ugentlige dosis lavere, end når Dynepo administreres intravenøst.

Ved subkutan injektion skal hele kanylen føres perpendikulært ind i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefingre. Hudfolden skal holdes mellem fingrene under hele injektionen.

Bortkast injektionssprøjten efter første brug.

Særlige patientkategorier

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre patienter.

Patienter med homozygot seglcelleanæmi og nyresvigt bør, hvis muligt, fastholdes på en total hæmoglobinkoncentration mellem 7 og 9 g/dl.

Erfaring med behandling af børn er begrænset.

På grund af begrænset erfaring kunne effekten og sikkerheden af Dynepo ikke vurderes hos patienter med nedsat leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Ukontrolleret forhøjet blodtryk.

4.4 Særlige advarsler og forholdsregler vedrørende brug

Hos patienter med kronisk nyresvigt må den vedligeholdende hæmoglobinkoncentration ikke overskride den øvre grænse for den tilsigtede hæmoglobinkoncentration, der anbefales i afsnit 4.2.

Ved kliniske forsøg blev der observeret øget risiko for dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser, ved administrering af erythropoiese-stimulerende virkemidler (ESA) for at opnå hæmoglobin på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke vist markante fordele, der kan tilskrives administrering af epoteiner, når hæmoglobinkoncentrationen forøges udover det niveau, som er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og undgå blodtransfusion.

Hypertension

De fleste patienter med kronisk nyresvigt har en fortid med for højt blodtryk. Patienter som behandles med Dynepo kan få forhøjet blodtryk eller forværring af eksisterende hypertension. Derfor skal patienter, som behandles med Dynepo, nøje overvåges og deres blodtryk kontrolleres. Blodtrykket skal være tilstrækkeligt under kontrol inden påbegyndelse og under behandling, for at forebygge akutte komplikationer, såsom hypertensiv encefalopati og relaterede komplikationer (krampeanfald, slagtilfælde). Hvis disse reaktioner opstår, kræver de omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling. Særsigt opmærksomhed skal rettes mod pludselige skarpe, migræneagtige hovedpineanfald, som et muligt advarselstegn.

Forhøjelse blodtrykket kan kræve behandling med anti-hypertensiva eller dosisforhøjelse af allerede ordineret anti-hypertensiva. Endvidere er det nødvendigt at overveje en reduktion af den administrerede dosis Dynepo. Hvis blodtrykket fortsat er højt, kan en kortvarig afbrydelse af Dynepo-behandlingen være påkrævet.

Når hypertensionen er bragt under kontrol med en mere intensiv behandling, bør Dynepo-behandlingen genoptages ved en reduceret dosis.

Jernmåling

Under Dynepo-behandling kan absolut eller funktionel jernmangel opstå. Dette er den mest almene årsag til en mangelfuld respons på erythropoietinbehandling.

Derfor skal patientens jerndepoter, heriblandt transferrinmætning og serumferritin, bestemmes før og i løbet af en Dynepo-behandling. Transferrinmætning skal være mindst 20 % og ferritin skal være mindst 100 µg/l. Hvis transferrinmætning falder til under 20 %, eller hvis ferritin falder til under 100 µg/l, skal der gives jerntilskud. Faktisk alle patienter vil med tiden kræve jerntilskud for at forhøje eller vedligeholde transferrinmætning og ferritin i niveauer, som tilstrækkeligt vil understøtte erythropoiesis stimuleret af Dynepo.

Anæmi hos epoetin-resistente eller hyporesponsive patienter, som ikke reagerer på 20.000 IE/uge, bør undersøges, heriblandt henvises til en hæmatolog.

Hos patienter som ikke mangler jern, og som udviser manglende respons på behandling med Dynepo, bør følgende tilstande overvejes og behandles, hvis nødvendigt:

- Infektion/inflammation
- Okkult blodtab
- Hyperparathyroidisme/Ostetis fibrosa cystica
- Aluminiumforgiftning
- Hæmoglobinopathier så som thalassemi eller seglcelleanæmi
- Vitaminmangel, fx. Folsyre-eller vitamin B12-mangel
- Hæmolyse
- Maligne sygdomme, inklusiv multiple myelom og myelodysplastisk syndrom.
- Underernæring

Laboratoriemålinger

Det anbefales at udføre en komplet blodtælling og trombocyttælling regelmæssigt.

Hæmoglobinniveauet bør bestemmes 1 gang om ugen, indtil den har stabiliseret sig i det foreslåede målområde, og vedligeholdelsesdosen er blevet etableret. Efter enhver dosisjustering skal hæmoglobinniveauet bestemmes 1 gang om ugen indtil det har stabiliseret sig i målområdet. Derefter skal hæmoglobinniveauet monitoreres med jævne intervaller.

Serumlaboratorieværdierne, inklusive kreatinin og kalium, skal monitoreres regelmæssigt i løbet af Dynepo-behandlingen.

Andet

Selv om det ikke er blevet observeret med Dynepo, anbefales det at administrere den første dosis under lægelig opsyn, da anafylaktiske reaktioner kan opstå ved erythropoietinbehandling.

Anvendelsen af Dynepo til nefrosclerotiske patienter som endnu ikke er i dialyse, bør bedømmes individuelt, da en mulig acceleration af udviklingen af nyreinsufficiens ikke kan udelukkes med sikkerhed.

Under hæmodialyse kan patienter som behandles med Dynepo, få brug for øget antikoagulationsbehandling, for at forhindre koagulation af den arteriovenøse anastomose.

Misbrug af epotein hos raske personer kan føre til en stærk forøgelse af hæmoglobin og hæmatokrit. Dette kan føre til livstruende, kardiovaskulære komplikationer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Der er ikke indberettet tilfælde af interaktion i forbindelse med Dynepo-behandling i kliniske studier.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningen ved graviditet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide. I tilfælde af anvendelse under graviditet, bør samtidigt jerntilskud til moderen overvejes.

Amning: Det vides ikke om Dynepo udskilles i modermælken hos mennesker. Da mange stoffer udskilles i modermælk, bør der udvises forsigtighed når Dynepo administreres til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Dynepo påvirker i ubetydelig i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Cirka 10 % af patienterne kan forventes at opleve en utilsigtet lægemiddelreaktion. De mest almindelige er hypertension, trombose i forbindelse med anfald og hovedpine. Klinisk erfaring med epoetiner peger på, at risikoen for hypertension og trombose kan nedbringes ved at titrere dosis for at opretholde et hæmoglobinniveau på mellem 10 til 12 g/dl.

Hyppigheden, hvormed bivirkningerne optrådte under behandling med Dynepo, er vist i nedenstående tabel. Inden for hver hyppighedsgruppe, er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Almindelig (≥1/100 til, <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til, <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til, <1/1.000)
Blod- og lymfesystem		Polycytæmi Trombocytose	
Nervesystemet	Hovedpine		Kramper
Vaskulære sygdomme	Hypertension		
Mavetarmkanalen		Diarré Kvalme	
Hud- og subkutanvæv		Pruritus	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Trombose opstået i forbindelse med injektionsstedet/administrationsvejen	Smertereaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerter, blødning) Influenzalignende symptomer	

Der er observeret stigninger i serumlaboratorieværdierne inklusive kreatinin og kalium (se afsnit 4.4).

4.9 Overdosering

Den maksimale, uskadelige dosis epoetin delta som kan gives, enten som enkel dosis eller multi dosis, er ikke fastsat.

Behandling kan føre til polycytæmi, hvis hæmoglobin/hæmatokrit ikke overvåges nøje og dosis passende justeres derefter. Hvis det foreslåede målområde overskrides, skal behandling med epoetin delta ophøre midlertidigt, indtil hæmoglobin/hæmatokrit vender tilbage til den foreslåede målområde. Derefter kan epoetin delta atter introduceres i en lavere dosis (se afsnit 4.2).

Hvis alvorlig polycytæmi opstår, kan konventionelle metoder (flebotomi) være indiceret for at nedsætte hæmoglobinniveauet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Middel mod anæmi, ATC-kode: B03XA.

Erythropoietin er et glycoprotein, som stimulerer dannelsen af erythrocyter via stimulation af erythrocyt-forstadier i knoglemarven. Det virker som en mitose-stimulerende faktor og et celledifferentierende hormon.

Den biologiske effekt af erythropoietin er blevet demonstreret efter intravenøs og subkutan anvendelse i forskellige dyremodeller in vivo (rotter og hunde). Efter administration af epoetin-delta steg antallet af erythrocytter, Hb værdierne og reticulocytallene, såvel som ⁵⁹Fe-optagelseshastigheden.

Under de kliniske afprøvninger var der, baseret på den kliniske respons, ingen indikation for udvikling af neutraliserende antistoffer for epoetin-delta hos mennesker.

Når doseringen ophører, nærmer erythropoietinparametrene sig igen basislinje inden for regenerationsperioden på 1-3 måneder. Subkutan tilførsel resulterer i et mønster for erythropoietinstimulering svarende til det, som ses efter intravenøs tilførsel.

Patienter med cancer

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der primært stimulerer produktionen af røde blodlegemer. Erythropoietinreceptorer kan udtrykkes på overfladen af tumorceller.

Overlevelse og tumorudvikling er blevet undersøgt i fem store kontrollerede forsøg med epoetin alfa, -beta og darbepoetin alfa, med 2833 involverede patienter, hvoraf fire var dobbeltblinde placebokontrollerede forsøg, og et var en ublindt forsøg. To af forsøgene rekrutterede patienter, der blev behandlet med kemoterapi. Den tilsigtede hæmoglobinkoncentration i to undersøgelser var > 13 g/dl; i de resterende tre undersøgelser var den på 12-14 g/dl. I den ublindede undersøgelse var der ingen forskel på generel overlevelse blandt patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin og kontrolgrupper. I de fire placebokontrolgruppeforsøg lå hazard ratio for generel overlevelse på mellem 1,25 og 2,47, til fordel for kontrolgruppen. Disse forsøg har vedvarende vist en uforklaret, statistisk markant, overdreven dødelighed hos patienter med anæmi i forbindelse med forskellige almindelige kræfttyper, som modtog rekombinant, human erythropoietin, sammenlignet med kontrolgrupper. Overordnede resultater for overlevelse i forsøgene kunne ikke forklares tilfredsstillende med forskelle i forekomsten af trombose og relaterede komplikationer blandt de patienter, der modtog rekombinant, human erythropoietin, og patienterne i kontrolgruppen.

Der blev også udført en systematisk undersøgelse med mere end 9000 kræftpatienter, der deltog i 57 kliniske forsøg. Meta-analyse af generelle overlevelseshdata frembragte et punktestimat på 1,08 til fordel for kontrolgrupper (95 % CI: 0,99, 1,18; forsøg og 8167 patienter). Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6769 patienter) hos patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin. Der er derfor pålideligt bevis for, at kræftpatienter, der behandles med rekombinant, human erythropoietin, udsættes for markant skade. Det er uklart i hvilken grad disse resultater kan hænge sammen med administrationen af rekombinant, human erythropoietin til kræftpatienter, som behandles med kemoterapi for at opnå hæmoglobinkoncentrationer på mindre end 13 g/dl, da kun få patienter med disse karakteristika blev inkluderet i de undersøgte data. Overlevelse og tumorudvikling hos kræftpatienter, der behandles med Dynepo for anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt, er ikke blevet undersøgt. Det er uklart i hvilken grad de observerede resultater i de kliniske forsøg, omtalt ovenfor kan omfatte denne patientpopulation, især taget i betragtning af, at doseringer, der administreres ved nyreindikation, er lavere end for cancerindikation.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af erythropoietin efter administration af epoetin-delta er blevet undersøgt i såvel raske frivillige som i patienter med kronisk nyresvigt. Efter intravenøs dosering svarer fordelingsvolumen omtrentligt til den totale blodvolumen og ligger på mellem 0,063 til 0,097 l/kg. Elimineringshalveringstiden er i patienter fra 4,7 til 13,2 timer. Halveringstiden er ca. 50 % kortere i raske. Efter administration af doser fra 50 IE/kg til 300 IE/kg forefindes der målelige koncentrationer af erythropoietin i mindst 24 timer. Påvirkning af erythropoietin efter administration af epoetin delta forøges proportionalt hos patienter, der får doser på 50 IE/kg til 300 IE/kg intravenøst. Ingen akkumulation af epoetin delta blev observeret efter gentagne intravenøse administreringer tre gange om ugen.

Peak-serumkoncentrationer for subkutant, administreret epoetin delta forekommer ved mellem 8 og 36 timer efter injektion. Halveringstiden af subkutant administreret epoetin delta er forlænget i forhold til intravenøs administration og går fra 27 til 33 timer i patienter. Biotilgængeligheden af subkutant administreret epoetin delta er mellem 26 % og 36 %.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyreforsøg, der blev gennemført med både Dynepo og epoetin-alfa hos drægtige rotter og kaniner viste ingen teratogen virkning, men indikerede klasse-relateret, reversibel effekt på vækst og hæmatopoiese hos afkommet.

Virkninger i ikke-kliniske forsøg blev kun observeret ved eksponering, der anses for tilstrækkeligt meget højere end den maksimale, humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for den kliniske anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Monobasisk natriumfosfatmonohydrat

Dibasisk natriumfosfatheptahydrat

Polysorbat 20

Natriumklorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfrys. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Uåbnede, fyldte sprøjter kan opbevares uden for køleskab, men ved under 25°C, i en enkelt periode på højst 5 dage. Den reviderede udløbsdato for opbevaring ved under 25°C må ikke overskride den udløbsdato, der er fastsat ifølge opbevaringstiden på 2 år. Efter 5 dages opbevaring ved under 25°C skal de fyldte sprøjter kasseres.

6.5 Emballage typer og pakningsstørrelser

Forfyldt type I-glassprøjte med brombutyl-gummiprop, 27 gauge rustfri stålkanylen med kanylehætte af stift naturgummi og polystyren, polystyren stempelstang og en sikkerhedsanordning til kanylen. Findes i pakker med 6 stk. fyldte injektionssprøjter.

6.6 Regler for bortskaffelse af et brugt lægemiddelprodukt eller affaldsmaterialer fra et sådant produkt samt anden håndtering af produktet

Ikke anvendte lægemidler samt evt. affald bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

Ved subkutan administration bør injektionsstedet veksles ved hver administration.

Undersøg den fyldte injektionssprøjte før anvendelse. Den må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs, uden synlige faste partikler, og hvis den er af vandig konsistens.

Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes. Ved langvarig, kraftig omrystning kan den aktive substans denatureres.

Injektionssprøjten er udstyret med en sikkerhedssanordning til forebyggelse af kanylestikskader. Anordningen påvirker ikke injektionssprøjten normale funktion, og sprøjten kan roteres i anordningen. Injicér den krævede mængde. Når injektionen er givet, vil sikkerhedsanordningen dække kanylen, når stemplet udløses. Lad sprøjten bevæge sig opad, indtil hele kanylen er dækket.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/211/004

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 18. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 18. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynepo 5.000 IE/0,5 ml, injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 5.000 IE pr. 0,5 ml (10.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

Epoetin delta fremstilles i human celler (HT-1080) ved hjælp af genaktiveringsteknologi.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

Klar, farveløs og vandagtig.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dynepo er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyresvigt. Det kan anvendes til patienter i dialyse samt til patienter, der ikke er i dialyse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Dynepo bør kun påbegyndes af læger med erfaring inden for behandling af anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt.

Doseringen af Dynepo skal justeres individuelt for at opretholde hæmoglobinniveauet inden for målområdet 10 til 12 g/dl.

Symptomer på anæmi og følgesygdomme kan variere efter alder, køn og den generelle sygdomsbelastning; det er nødvendigt at få en læges vurdering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand. Dynepo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at forhøje hæmoglobin til ikke mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan anvendelse er at foretrække hos patienter, der ikke modtager dialyse, for at undgå at skulle stikke i ydre vener.

På grund af intrapatientvariation, kan der hos enkelte patienter lejlighedsvis observeres individuelle hæmoglobinværdier, der ligger over eller under det ønskede hæmoglobinniveau.

Hæmoglobinvariabilitet bør håndteres via dosisjustering, med hensyntagen til hæmoglobinmålintervallet på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (8,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås; vejledning til hensigtsmæssig dosisjustering, når hæmoglobinværdier, der overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), observeres, er beskrevet nedenfor (se afsnittet om dosisadministration nedenfor).

En stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det forekommer, skal hensigtsmæssig dosisjustering gennemføres som foreskrevet.

Der bør føres nøje opsyn med patienterne for at sikre, at den laveste godkendte dosis af Dynepo anvendes til hensigtsmæssig kontrol af symptomerne på anæmi.

Dosisjustering

Startdosis er 50 IE/kg tre gange ugentligt, hvis administreret intravenøst. 50 IE/kg to gange om ugen, hvis administreret subkutant.

Det er ikke sikkert, at anvendelse er nødvendig de første 3 måneder efter start af peritoneal dialyse, da en stigning i hæmoglobin ofte forekommer i denne periode.

Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at afgøre, om patienten reagerer på en dosering af Dynepo, før doseringen justeres. På grund af den tid som er nødvendig for erythropoiesis, kan der opstå et interval på ca. 4 uger mellem tidspunktet for dosisjusteringen (start, forhøjelse, nedsættelse eller ophør) og en markant ændring i hæmoglobin. Derfor bør dosisjustering ikke foretages oftere end 1 gang om måneden, medmindre det er klinisk indiceret.

Dosis skal nedsættes med 25 % - 50 %, eller behandlingen tilbagetrækkes midlertidigt og siden genindføres med en lavere dosis, hvis:

- Hæmoglobinniveauet når ≥ 12 g/dl, eller
- Stigningsraten for hæmoglobin > 2 g/dl over en 4 ugers periode.

Dosis skal sættes op med 25 % - 50 % hvis:

- Hæmoglobinniveauet falder til under < 10 g/dl, og
- Stigningsraten for hæmoglobin ligger under 0,7 g/dl over en 4 ugers periode.

Administration

Dynepo kan administreres intravenøst eller subkutant. Subkutan selvinjektion kan anvendes efter oplæring ved en sundhedsmedarbejder.

Når Dynepo administreres subkutant er den nødvendige ugentlige dosis lavere, end når Dynepo administreres intravenøst.

Ved subkutan injektion skal hele kanylen føres perpendikulært ind i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefingre. Hudfolden skal holdes mellem fingrene under hele injektionen.

Bortkast injektionssprøjten efter første brug.

Særlige patientkategorier

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre patienter.

Patienter med homozygot seglcelleanæmi og nyresvigt bør, hvis muligt, fastholdes på en total hæmoglobinkoncentration mellem 7 og 9 g/dl.

Erfaring med behandling af børn er begrænset.

På grund af begrænset erfaring kunne effekten og sikkerheden af Dynepo ikke vurderes hos patienter med nedsat leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Ukontrolleret forhøjet blodtryk.

4.4 Særlige advarsler og forholdsregler vedrørende brug

Hos patienter med kronisk nyresvigt må den vedligeholdende hæmaglobinkoncentration ikke overskride den øvre grænse for den tilsigtede hæmoglobinkoncentration, der anbefales i afsnit 4.2.

Ved kliniske forsøg blev der observeret øget risiko for dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser, ved administrering af erythropoiese-stimulerende virkemidler (ESA) for at opnå hæmoglobin på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke vist markante fordele, der kan tilskrives administrering af epoteiner, når hæmoglobinkoncentrationen forøges udover det niveau, som er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og undgå blodtransfusion.

Hypertension

De fleste patienter med kronisk nyresvigt har en fortid med for højt blodtryk. Patienter som behandles med Dynepo kan få forhøjet blodtryk eller forværring af eksisterende hypertension. Derfor skal patienter, som behandles med Dynepo, nøje overvåges og deres blodtryk kontrolleres. Blodtrykket skal være tilstrækkeligt under kontrol inden påbegyndelse og under behandling, for at forebygge akutte komplikationer, såsom hypertensiv encefalopati og relaterede komplikationer (krampeanfald, slagtilfælde). Hvis disse reaktioner opstår, kræver de omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling. Særsigt opmærksomhed skal rettes mod pludselige skarpe, migræneagtige hovedpineanfald, som et muligt advarselstegn.

Forhøjelse blodtrykket kan kræve behandling med anti-hypertensiva eller dosisforhøjelse af allerede ordineret anti-hypertensiva. Endvidere er det nødvendigt at overveje en reduktion af den administrerede dosis Dynepo. Hvis blodtrykket fortsat er højt, kan en kortvarig afbrydelse af Dynepo-behandlingen være påkrævet.

Når hypertensionen er bragt under kontrol med en mere intensiv behandling, bør Dynepo-behandlingen genoptages ved en reduceret dosis.

Jernmåling

Under Dynepo-behandling kan absolut eller funktionel jernmangel opstå. Dette er den mest almene årsag til en mangelfuld respons på erythropoietinbehandling.

Derfor skal patientens jerndepoter, heriblandt transferrinmætning og serumferritin, bestemmes før og i løbet af en Dynepo-behandling. Transferrinmætning skal være mindst 20 % og ferritin skal være mindst 100 µg/l. Hvis transferrinmætning falder til under 20 %, eller hvis ferritin falder til under 100 µg/l, skal der gives jerntilskud. Faktisk alle patienter vil med tiden kræve jerntilskud for at forhøje eller vedligeholde transferrinmætning og ferritin i niveauer, som tilstrækkeligt vil understøtte erythropoiesis stimuleret af Dynepo.

Anæmi hos epoetin-resistente eller hyporesponsive patienter, som ikke reagerer på 20.000 IE/uge, bør undersøges, heriblandt henvises til en hæmatolog.

Hos patienter som ikke mangler jern, og som udviser manglende respons på behandling med Dynepo, bør følgende tilstande overvejes og behandles, hvis nødvendigt:

- Infektion/inflammation
- Okkult blodtab
- Hyperparathyroidisme/Ostetis fibrosa cystica
- Aluminiumforgiftning
- Hæmoglobinopathier så som thalassemi eller seglcelleanæmi
- Vitaminmangel, fx. Folsyre-eller vitamin B12-mangel
- Hæmolyse
- Maligne sygdomme, inklusiv multiple myelom og myelodysplastisk syndrom.
- Underernæring

Laboratoriemålinger

Det anbefales at udføre en komplet blodtælling og trombocyttælling regelmæssigt.

Hæmoglobinniveauet bør bestemmes 1 gang om ugen, indtil den har stabiliseret sig i det foreslåede målområde, og vedligeholdelsesdosen er blevet etableret. Efter enhver dosisjustering skal hæmoglobinniveauet bestemmes 1 gang om ugen indtil det har stabiliseret sig i målområdet. Derefter skal hæmoglobinniveauet monitoreres med jævne intervaller.

Serumlaboratorieværdierne, inklusive kreatinin og kalium, skal monitoreres regelmæssigt i løbet af Dynepo-behandlingen.

Andet

Selv om det ikke er blevet observeret med Dynepo, anbefales det at administrere den første dosis under lægelig opsyn, da anafylaktiske reaktioner kan opstå ved erythropoietinbehandling.

Anvendelsen af Dynepo til nefrosclerotiske patienter som endnu ikke er i dialyse, bør bedømmes individuelt, da en mulig acceleration af udviklingen af nyreinsufficiens ikke kan udelukkes med sikkerhed.

Under hæmodialyse kan patienter som behandles med Dynepo, få brug for øget antikoagulationsbehandling, for at forhindre koagulation af den arteriovenøse anastomose.

Misbrug af epoetin hos raske personer kan føre til en stærk forøgelse af hæmoglobin og hæmatokrit. Dette kan føre til livstruende, kardiovaskulære komplikationer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Der er ikke indberettet tilfælde af interaktion i forbindelse med Dynepo-behandling i kliniske studier.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningen ved graviditet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide. I tilfælde af anvendelse under graviditet, bør samtidigt jerntilskud til moderen overvejes.

Amning: Det vides ikke om Dynepo udskilles i modermælken hos mennesker. Da mange stoffer udskilles i modermælk, bør der udvises forsigtighed når Dynepo administreres til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Dynepo påvirker i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Cirka 10 % af patienterne kan forventes at opleve en utilsigtet lægemiddelreaktion. De mest almindelige er hypertension, trombose i forbindelse med anfald og hovedpine. Klinisk erfaring med epoetiner peger på, at risikoen for hypertension og trombose kan nedbringes ved at titrere dosis for at opretholde et hæmoglobinniveau på mellem 10 til 12 g/dl.

Hyppigheden, hvormed bivirkningerne optrådte under behandling med Dynepo, er vist i nedenstående tabel. Inden for hver hyppighedsgruppe, er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Almindelig (≥1/100 til, <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til, <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til, <1/1.000)
Blod- og lymfesystem		Polycytæmi Trombocytose	
Nervesystemet	Hovedpine		Kramper
Vaskulære sygdomme	Hypertension		
Mavetarmkanalen		Diarré Kvalme	
Hud- og subkutanvæv		Pruritus	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Trombose opstået i forbindelse med injektionsstedet/administrationsvejen	Smertereaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerter, blødning) Influenzalignende symptomer	

Der er observeret stigninger i serumlaboratorieværdierne inklusive kreatinin og kalium (se afsnit 4.4).

4.9 Overdosering

Den maksimale, uskadelige dosis epoetin delta som kan gives, enten som enkel dosis eller multi dosis, er ikke fastsat.

Behandling kan føre til polycytæmi, hvis hæmoglobin/hæmatokrit ikke overvåges nøje og dosis passende justeres derefter. Hvis det foreslåede målområde overskrides, skal behandling med epoetin delta ophøre midlertidigt, indtil hæmoglobin/hæmatokrit vender tilbage til den foreslåede målområde. Derefter kan epoetin delta atter introduceres i en lavere dosis (se afsnit 4.2).

Hvis alvorlig polycytæmi opstår, kan konventionelle metoder (flebotomi) være indiceret for at nedsætte hæmoglobinniveauet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Middel mod anæmi, ATC-kode: B03XA.

Erythropoietin er et glycoprotein, som stimulerer dannelsen af erythrocyter via stimulation af erythrocyt-forstadier i knoglemarven. Det virker som en mitose-stimulerende faktor og et celledifferentierende hormon.

Den biologiske effekt af erythropoietin er blevet demonstreret efter intravenøs og subkutan anvendelse i forskellige dyremodeller in vivo (rotter og hunde). Efter administration af epoetin-delta steg antallet af erythrocytter, Hb værdierne og reticulocytallene, såvel som ⁵⁹Fe-optagelseshastigheden.

Under de kliniske afprøvninger var der, baseret på den kliniske respons, ingen indikation for udvikling af neutraliserende antistoffer for epoetin-delta hos mennesker.

Når doseringen ophører, nærmer erythropoietinparametrene sig igen basislinje inden for regenerationsperioden på 1-3 måneder. Subkutan tilførsel resulterer i et mønster for erythropoietinstimulering svarende til det, som ses efter intravenøs tilførsel.

Patienter med cancer

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der primært stimulerer produktionen af røde blodlegemer. Erythropoietinreceptorer kan udtrykkes på overfladen af tumorceller.

Overlevelse og tumorudvikling er blevet undersøgt i fem store kontrollerede forsøg med epoetin alfa, -beta og darbepoetin alfa, med 2833 involverede patienter, hvoraf fire var dobbeltblinde placebokontrollerede forsøg, og et var en ublindt forsøg. To af forsøgene rekrutterede patienter, der blev behandlet med kemoterapi. Den tilsigtede hæmoglobinkoncentration i to undersøgelser var > 13 g/dl; i de resterende tre undersøgelser var den på 12-14 g/dl. I den ublindede undersøgelse var der ingen forskel på generel overlevelse blandt patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin og kontrolgrupper. I de fire placebokontrolgruppeforsøg lå hazard ratio for generel overlevelse på mellem 1,25 og 2,47, til fordel for kontrolgruppen. Disse forsøg har vedvarende vist en uforklaret, statistisk markant, overdreven dødelighed hos patienter med anæmi i forbindelse med forskellige almindelige kræfttyper, som modtog rekombinant, human erythropoietin, sammenlignet med kontrolgrupper. Overordnede resultater for overlevelse i forsøgene kunne ikke forklares tilfredsstillende med forskelle i forekomsten af trombose og relaterede komplikationer blandt de patienter, der modtog rekombinant, human erythropoietin, og patienterne i kontrolgruppen.

Der blev også udført en systematisk undersøgelse med mere end 9000 kræftpatienter, der deltog i 57 kliniske forsøg. Meta-analyse af generelle overlevelseshdata frembragte et punktestimat på 1,08 til fordel for kontrolgrupper (95 % CI: 0,99, 1,18; forsøg og 8167 patienter). Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6769 patienter) hos patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin. Der er derfor pålideligt bevis for, at kræftpatienter, der behandles med rekombinant, human erythropoietin, udsættes for markant skade. Det er uklart i hvilken grad disse resultater kan hænge sammen med administrationen af rekombinant, human erythropoietin til kræftpatienter, som behandles med kemoterapi for at opnå hæmoglobinkoncentrationer på mindre end 13 g/dl, da kun få patienter med disse karakteristika blev inkluderet i de undersøgte data. Overlevelse og tumorudvikling hos kræftpatienter, der behandles med Dynepo for anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt, er ikke blevet undersøgt. Det er uklart i hvilken grad de observerede resultater i de kliniske forsøg, omtalt ovenfor kan omfatte denne patientpopulation, især taget i betragtning af, at doseringer, der administreres ved nyreindikation, er lavere end for cancerindikation.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af erythropoietin efter administration af epoetin-delta er blevet undersøgt i såvel raske frivillige som i patienter med kronisk nyresvigt. Efter intravenøs dosering svarer fordelingsvolumen omtrentligt til den totale blodvolumen og ligger på mellem 0,063 til 0,097 l/kg. Elimineringshalveringstiden er i patienter fra 4,7 til 13,2 timer. Halveringstiden er ca. 50 % kortere i raske. Efter administration af doser fra 50 IE/kg til 300 IE/kg forefindes der målelige koncentrationer af erythropoietin i mindst 24 timer. Påvirkning af erythropoietin efter administration af epoetin delta forøges proportionalt hos patienter, der får doser på 50 IE/kg til 300 IE/kg intravenøst. Ingen akkumulation af epoetin delta blev observeret efter gentagne intravenøse administreringer tre gange om ugen.

Peak-serumkoncentrationer for subkutan, administreret epoetin delta forekommer ved mellem 8 og 36 timer efter injektion. Halveringstiden af subkutan administreret epoetin delta er forlænget i forhold til intravenøs administration og går fra 27 til 33 timer i patienter. Biotilgængeligheden af subkutan administreret epoetin delta er mellem 26 % og 36 %.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyreforsøg, der blev gennemført med både Dynepo og epoetin-alfa hos drægtige rotter og kaniner viste ingen teratogen virkning, men indikerede klasse-relateret, reversibel effekt på vækst og hæmatopoiese hos afkommet.

Virkninger i ikke-kliniske forsøg blev kun observeret ved eksponering, der anses for tilstrækkeligt meget højere end den maksimale, humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for den kliniske anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Monobasisk natriumfosfatmonohydrat

Dibasisk natriumfosfatheptahydrat

Polysorbat 20

Natriumklorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfrys. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Uåbnede, fyldte sprøjter kan opbevares uden for køleskab, men ved under 25°C, i en enkelt periode på højst 5 dage. Den reviderede udløbsdato for opbevaring ved under 25°C må ikke overskride den udløbsdato, der er fastsat ifølge opbevaringstiden på 2 år. Efter 5 dages opbevaring ved under 25°C skal de fyldte sprøjter kasseres.

6.5 Emballage typer og pakningsstørrelser

Forfyldt type I-glassprøjte med brombutyl-gummiprop, 27 gauge rustfri stålkanylen med kanylehætte af stift naturgummi og polystyren, polystyren stempelstang og en sikkerhedsanordning til kanylen. Findes i pakker med 6 stk. fyldte injektionssprøjter.

6.6 Regler for bortskaffelse af et brugt lægemiddelprodukt eller affaldsmaterialer fra et sådant produkt samt anden håndtering af produktet

Ikke anvendte lægemidler samt evt. affald bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

Ved subkutan administration bør injektionsstedet veksles ved hver administration.

Undersøg den fyldte injektionssprøjte før anvendelse. Den må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs, uden synlige faste partikler, og hvis den er af vandig konsistens.

Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes. Ved langvarig, kraftig omrystning kan den aktive substans denatureres.

Injektionssprøjten er udstyret med en sikkerhedssanordning til forebyggelse af kanylestikskader. Anordningen påvirker ikke injektionssprøjten normale funktion, og sprøjten kan roteres i anordningen. Injicér den krævede mængde. Når injektionen er givet, vil sikkerhedsanordningen dække kanylen, når stemplet udløses. Lad sprøjten bevæge sig opad, indtil hele kanylen er dækket.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/211/010

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 18. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 18. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynepo 6.000 IE/0,3 ml, injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 6.000 IE pr. 0,3 ml (20.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

Epoetin delta fremstilles i human celler (HT-1080) ved hjælp af genaktiveringsteknologi.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

Klar, farveløs og vandagtig.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dynepo er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyresvigt. Det kan anvendes til patienter i dialyse samt til patienter, der ikke er i dialyse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Dynepo bør kun påbegyndes af læger med erfaring inden for behandling af anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt.

Doseringen af Dynepo skal justeres individuelt for at opretholde hæmoglobinniveauet inden for målområdet 10 til 12 g/dl.

Symptomer på anæmi og følgesygdomme kan variere efter alder, køn og den generelle sygdomsbelastning; det er nødvendigt at få en læges vurdering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand. Dynepo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at forhøje hæmoglobin til ikke mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan anvendelse er at foretrække hos patienter, der ikke modtager dialyse, for at undgå at skulle stikke i ydre vener.

På grund af intrapatientvariation, kan der hos enkelte patienter lejlighedsvis observeres individuelle hæmoglobinværdier, der ligger over eller under det ønskede hæmoglobinniveau.

Hæmoglobinvariabilitet bør håndteres via dosisjustering, med hensyntagen til hæmoglobinmålintervallet på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (8,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås; vejledning til hensigtsmæssig dosisjustering, når hæmoglobinværdier, der overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), observeres, er beskrevet nedenfor (se afsnittet om dosisadministration nedenfor).

En stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det forekommer, skal hensigtsmæssig dosisjustering gennemføres som foreskrevet.

Der bør føres nøje opsyn med patienterne for at sikre, at den laveste godkendte dosis af Dynepo anvendes til hensigtsmæssig kontrol af symptomerne på anæmi.

Dosisjustering

Startdosis er 50 IE/kg tre gange ugentligt, hvis administreret intravenøst. 50 IE/kg to gange om ugen, hvis administreret subkutant.

Det er ikke sikkert, at anvendelse er nødvendig de første 3 måneder efter start af peritoneal dialyse, da en stigning i hæmoglobin ofte forekommer i denne periode.

Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at afgøre, om patienten reagerer på en dosering af Dynepo, før doseringen justeres. På grund af den tid som er nødvendig for erythropoiesis, kan der opstå et interval på ca. 4 uger mellem tidspunktet for dosisjusteringen (start, forhøjelse, nedsættelse eller ophør) og en markant ændring i hæmoglobin. Derfor bør dosisjustering ikke foretages oftere end 1 gang om måneden, medmindre det er klinisk indiceret.

Dosis skal nedsættes med 25 % - 50 %, eller behandlingen tilbagetrækkes midlertidigt og siden genindføres med en lavere dosis, hvis:

- Hæmoglobinniveauet når ≥ 12 g/dl, eller
- Stigningsraten for hæmoglobin > 2 g/dl over en 4 ugers periode.

Dosis skal sættes op med 25 % - 50 % hvis:

- Hæmoglobinniveauet falder til under < 10 g/dl, og
- Stigningsraten for hæmoglobin ligger under 0,7 g/dl over en 4 ugers periode.

Administration

Dynepo kan administreres intravenøst eller subkutant. Subkutan selvinjektion kan anvendes efter oplæring ved en sundhedsmedarbejder.

Når Dynepo administreres subkutant er den nødvendige ugentlige dosis lavere, end når Dynepo administreres intravenøst.

Ved subkutan injektion skal hele kanylen føres perpendikulært ind i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefingre. Hudfolden skal holdes mellem fingrene under hele injektionen.

Bortkast injektionssprøjten efter første brug.

Særlige patientkategorier

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre patienter.

Patienter med homozygot seglcelleanæmi og nyresvigt bør, hvis muligt, fastholdes på en total hæmoglobinkoncentration mellem 7 og 9 g/dl.

Erfaring med behandling af børn er begrænset.

På grund af begrænset erfaring kunne effekten og sikkerheden af Dynepo ikke vurderes hos patienter med nedsat leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Ukontrolleret forhøjet blodtryk.

4.4 Særlige advarsler og forholdsregler vedrørende brug

Hos patienter med kronisk nyresvigt må den vedligeholdende hæmaglobinkoncentration ikke overskride den øvre grænse for den tilsigtede hæmoglobinkoncentration, der anbefales i afsnit 4.2.

Ved kliniske forsøg blev der observeret øget risiko for dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser, ved administrering af erythropoiese-stimulerende virkemidler (ESA) for at opnå hæmoglobin på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke vist markante fordele, der kan tilskrives administrering af epoteiner, når hæmoglobinkoncentrationen forøges udover det niveau, som er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og undgå blodtransfusion.

Hypertension

De fleste patienter med kronisk nyresvigt har en fortid med for højt blodtryk. Patienter som behandles med Dynepo kan få forhøjet blodtryk eller forværring af eksisterende hypertension. Derfor skal patienter, som behandles med Dynepo, nøje overvåges og deres blodtryk kontrolleres. Blodtrykket skal være tilstrækkeligt under kontrol inden påbegyndelse og under behandling, for at forebygge akutte komplikationer, såsom hypertensiv encefalopati og relaterede komplikationer (krampeanfald, slagtilfælde). Hvis disse reaktioner opstår, kræver de omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling. Særsigt opmærksomhed skal rettes mod pludselige skarpe, migræneagtige hovedpineanfald, som et muligt advarselstegn.

Forhøjelse blodtrykket kan kræve behandling med anti-hypertensiva eller dosisforhøjelse af allerede ordineret anti-hypertensiva. Endvidere er det nødvendigt at overveje en reduktion af den administrerede dosis Dynepo. Hvis blodtrykket fortsat er højt, kan en kortvarig afbrydelse af Dynepo-behandlingen være påkrævet.

Når hypertensionen er bragt under kontrol med en mere intensiv behandling, bør Dynepo-behandlingen genoptages ved en reduceret dosis.

Jernmåling

Under Dynepo-behandling kan absolut eller funktionel jernmangel opstå. Dette er den mest almene årsag til en mangelfuld respons på erythropoietinbehandling.

Derfor skal patientens jerndepoter, heriblandt transferrinmætning og serumferritin, bestemmes før og i løbet af en Dynepo-behandling. Transferrinmætning skal være mindst 20 % og ferritin skal være mindst 100 µg/l. Hvis transferrinmætning falder til under 20 %, eller hvis ferritin falder til under 100 µg/l, skal der gives jerntilskud. Faktisk alle patienter vil med tiden kræve jerntilskud for at forhøje eller vedligeholde transferrinmætning og ferritin i niveauer, som tilstrækkeligt vil understøtte erythropoiesis stimuleret af Dynepo.

Anæmi hos epoetin-resistente eller hyporesponsive patienter, som ikke reagerer på 20.000 IE/uge, bør undersøges, heriblandt henvises til en hæmatolog.

Hos patienter som ikke mangler jern, og som udviser manglende respons på behandling med Dynepo, bør følgende tilstande overvejes og behandles, hvis nødvendigt:

- Infektion/inflammation
- Okkult blodtab
- Hyperparathyroidisme/Ostetis fibrosa cystica
- Aluminiumforgiftning
- Hæmoglobinopathier så som thalassemi eller seglcelleanæmi
- Vitaminmangel, fx. Folsyre-eller vitamin B12-mangel
- Hæmolyse
- Maligne sygdomme, inklusiv multiple myelom og myelodysplastisk syndrom.
- Underernæring

Laboratoriemålinger

Det anbefales at udføre en komplet blodtælling og trombocyttælling regelmæssigt.

Hæmoglobinniveauet bør bestemmes 1 gang om ugen, indtil den har stabiliseret sig i det foreslåede målområde, og vedligeholdelsesdosen er blevet etableret. Efter enhver dosisjustering skal hæmoglobinniveauet bestemmes 1 gang om ugen indtil det har stabiliseret sig i målområdet. Derefter skal hæmoglobinniveauet monitoreres med jævne intervaller.

Serumlaboratorieværdierne, inklusive kreatinin og kalium, skal monitoreres regelmæssigt i løbet af Dynepo-behandlingen.

Andet

Selv om det ikke er blevet observeret med Dynepo, anbefales det at administrere den første dosis under lægelig opsyn, da anafylaktiske reaktioner kan opstå ved erythropoietinbehandling.

Anvendelsen af Dynepo til nefrosclerotiske patienter som endnu ikke er i dialyse, bør bedømmes individuelt, da en mulig acceleration af udviklingen af nyreinsufficiens ikke kan udelukkes med sikkerhed.

Under hæmodialyse kan patienter som behandles med Dynepo, få brug for øget antikoagulationsbehandling, for at forhindre koagulation af den arteriovenøse anastomose.

Misbrug af epotein hos raske personer kan føre til en stærk forøgelse af hæmoglobin og hæmatokrit. Dette kan føre til livstruende, kardiovaskulære komplikationer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Der er ikke indberettet tilfælde af interaktion i forbindelse med Dynepo-behandling i kliniske studier.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningen ved graviditet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide. I tilfælde af anvendelse under graviditet, bør samtidigt jerntilskud til moderen overvejes.

Amning: Det vides ikke om Dynepo udskilles i modermælken hos mennesker. Da mange stoffer udskilles i modermælk, bør der udvises forsigtighed når Dynepo administreres til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Dynepo påvirker i ubetydelig i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Cirka 10 % af patienterne kan forventes at opleve en utilsigtet lægemiddelreaktion. De mest almindelige er hypertension, trombose i forbindelse med anfald og hovedpine. Klinisk erfaring med epoetiner peger på, at risikoen for hypertension og trombose kan nedbringes ved at titrere dosis for at opretholde et hæmoglobinniveau på mellem 10 til 12 g/dl.

Hyppigheden, hvormed bivirkningerne optrådte under behandling med Dynepo, er vist i nedenstående tabel. Inden for hver hyppighedsgruppe, er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Almindelig (≥1/100 til, <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til, <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til, <1/1.000)
Blod- og lymfesystem		Polycytæmi Trombocytose	
Nervesystemet	Hovedpine		Kramper
Vaskulære sygdomme	Hypertension		
Mavetarmkanalen		Diarré Kvalme	
Hud- og subkutanvæv		Pruritus	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Trombose opstået i forbindelse med injektionsstedet/administrationsvejen	Smertereaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerter, blødning) Influenzalignende symptomer	

Der er observeret stigninger i serumlaboratorieværdierne inklusive kreatinin og kalium (se afsnit 4.4).

4.9 Overdosering

Den maksimale, uskadelige dosis epoetin delta som kan gives, enten som enkel dosis eller multi dosis, er ikke fastsat.

Behandling kan føre til polycytæmi, hvis hæmoglobin/hæmatokrit ikke overvåges nøje og dosis passende justeres derefter. Hvis det foreslåede målområde overskrides, skal behandling med epoetin delta ophøre midlertidigt, indtil hæmoglobin/hæmatokrit vender tilbage til den foreslåede målområde. Derefter kan epoetin delta atter introduceres i en lavere dosis (se afsnit 4.2).

Hvis alvorlig polycytæmi opstår, kan konventionelle metoder (flebotomi) være indiceret for at nedsætte hæmoglobinniveauet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Middel mod anæmi, ATC-kode: B03XA.

Erythropoietin er et glycoprotein, som stimulerer dannelsen af erythrocyter via stimulation af erythrocyt-forstadier i knoglemarven. Det virker som en mitose-stimulerende faktor og et celledifferentierende hormon.

Den biologiske effekt af erythropoietin er blevet demonstreret efter intravenøs og subkutan anvendelse i forskellige dyremodeller in vivo (rotter og hunde). Efter administration af epoetin-delta steg antallet af erythrocytter, Hb værdierne og reticulocytallene, såvel som ⁵⁹Fe-optagelseshastigheden.

Under de kliniske afprøvninger var der, baseret på den kliniske respons, ingen indikation for udvikling af neutraliserende antistoffer for epoetin-delta hos mennesker.

Når doseringen ophører, nærmer erythropoietinparametrene sig igen basislinje inden for regenerationsperioden på 1-3 måneder. Subkutan tilførsel resulterer i et mønster for erythropoietinstimulering svarende til det, som ses efter intravenøs tilførsel.

Patienter med cancer

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der primært stimulerer produktionen af røde blodlegemer. Erythropoietinreceptorer kan udtrykkes på overfladen af tumorceller.

Overlevelse og tumorudvikling er blevet undersøgt i fem store kontrollerede forsøg med epoetin alfa, -beta og darbepoetin alfa, med 2833 involverede patienter, hvoraf fire var dobbeltblindede placebokontrollerede forsøg, og et var en ublindt forsøg. To af forsøgene rekrutterede patienter, der blev behandlet med kemoterapi. Den tilsigtede hæmoglobinkoncentration i to undersøgelser var > 13 g/dl; i de resterende tre undersøgelser var den på 12-14 g/dl. I den ublindede undersøgelse var der ingen forskel på generel overlevelse blandt patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin og kontrolgrupper. I de fire placebokontrolgruppeforsøg lå hazard ratio for generel overlevelse på mellem 1,25 og 2,47, til fordel for kontrolgruppen. Disse forsøg har vedvarende vist en uforklaret, statistisk markant, overdreven dødelighed hos patienter med anæmi i forbindelse med forskellige almindelige kræfttyper, som modtog rekombinant, human erythropoietin, sammenlignet med kontrolgrupper. Overordnede resultater for overlevelse i forsøgene kunne ikke forklares tilfredsstillende med forskelle i forekomsten af trombose og relaterede komplikationer blandt de patienter, der modtog rekombinant, human erythropoietin, og patienterne i kontrolgruppen.

Der blev også udført en systematisk undersøgelse med mere end 9000 kræftpatienter, der deltog i 57 kliniske forsøg. Meta-analyse af generelle overlevelseshdata frembragte et punktestimat på 1,08 til fordel for kontrolgrupper (95 % CI: 0,99, 1,18; forsøg og 8167 patienter). Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6769 patienter) hos patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin. Der er derfor pålideligt bevis for, at kræftpatienter, der behandles med rekombinant, human erythropoietin, udsættes for markant skade. Det er uklart i hvilken grad disse resultater kan hænge sammen med administrationen af rekombinant, human erythropoietin til kræftpatienter, som behandles med kemoterapi for at opnå hæmoglobinkoncentrationer på mindre end 13 g/dl, da kun få patienter med disse karakteristika blev inkluderet i de undersøgte data. Overlevelse og tumorudvikling hos kræftpatienter, der behandles med Dynepo for anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt, er ikke blevet undersøgt. Det er uklart i hvilken grad de observerede resultater i de kliniske forsøg, omtalt ovenfor kan omfatte denne patientpopulation, især taget i betragtning af, at doseringer, der administreres ved nyreindikation, er lavere end for cancerindikation.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af erythropoietin efter administration af epoetin-delta er blevet undersøgt i såvel raske frivillige som i patienter med kronisk nyresvigt. Efter intravenøs dosering svarer fordelingsvolumen omtrentligt til den totale blodvolumen og ligger på mellem 0,063 til 0,097 l/kg. Elimineringshalveringstiden er i patienter fra 4,7 til 13,2 timer. Halveringstiden er ca. 50 % kortere i raske. Efter administration af doser fra 50 IE/kg til 300 IE/kg forefindes der målelige koncentrationer af erythropoietin i mindst 24 timer. Påvirkning af erythropoietin efter administration af epoetin delta forøges proportionalt hos patienter, der får doser på 50 IE/kg til 300 IE/kg intravenøst. Ingen akkumulation af epoetin delta blev observeret efter gentagne intravenøse administreringer tre gange om ugen.

Peak-serumkoncentrationer for subkutan, administreret epoetin delta forekommer ved mellem 8 og 36 timer efter injektion. Halveringstiden af subkutan administreret epoetin delta er forlænget i forhold til intravenøs administration og går fra 27 til 33 timer i patienter. Biotilgængeligheden af subkutan administreret epoetin delta er mellem 26 % og 36 %.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyreforsøg, der blev gennemført med både Dynepo og epoetin-alfa hos drægtige rotter og kaniner viste ingen teratogen virkning, men indikerede klasse-relateret, reversibel effekt på vækst og hæmatopoiese hos afkommet.

Virkninger i ikke-kliniske forsøg blev kun observeret ved eksponering, der anses for tilstrækkeligt meget højere end den maksimale, humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for den kliniske anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Monobasisk natriumfosfatmonohydrat

Dibasisk natriumfosfatheptahydrat

Polysorbat 20

Natriumklorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfrys. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Uåbnede, fyldte sprøjter kan opbevares uden for køleskab, men ved under 25°C, i en enkelt periode på højst 5 dage. Den reviderede udløbsdato for opbevaring ved under 25°C må ikke overskride den udløbsdato, der er fastsat ifølge opbevaringstiden på 2 år. Efter 5 dages opbevaring ved under 25°C skal de fyldte sprøjter kasseres.

6.5 Emballage typer og pakningsstørrelser

Forfyldt type I-glassprøjte med brombutyl-gummiprop, 27 gauge rustfri stålkanylen med kanylehætte af stift naturgummi og polystyren, polystyren stempelstang og en sikkerhedsanordning til kanylen. Findes i pakker med 6 stk. fyldte injektionssprøjter.

6.6 Regler for bortskaffelse af et brugt lægemiddelprodukt eller affaldsmaterialer fra et sådant produkt samt anden håndtering af produktet

Ikke anvendte lægemidler samt evt. affald bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

Ved subkutan administration bør injektionsstedet veksles ved hver administration.

Undersøg den fyldte injektionssprøjte før anvendelse. Den må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs, uden synlige faste partikler, og hvis den er af vandig konsistens.

Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes. Ved langvarig, kraftig omrystning kan den aktive substans denatureres.

Injektionssprøjten er udstyret med en sikkerhedssanordning til forebyggelse af kanylestikskader. Anordningen påvirker ikke injektionssprøjten normale funktion, og sprøjten kan roteres i anordningen. Injicér den krævede mængde. Når injektionen er givet, vil sikkerhedsanordningen dække kanylen, når stemplet udløses. Lad sprøjten bevæge sig opad, indtil hele kanylen er dækket.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/211/011

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 18. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 18. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynepo 8.000 IE/0,4 ml, injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 8.000 IE pr. 0,4 ml (20.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

Epoetin delta fremstilles i human celler (HT-1080) ved hjælp af genaktiveringsteknologi.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

Klar, farveløs og vandagtig.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dynepo er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyresvigt. Det kan anvendes til patienter i dialyse samt til patienter, der ikke er i dialyse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Dynepo bør kun påbegyndes af læger med erfaring inden for behandling af anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt.

Doseringen af Dynepo skal justeres individuelt for at opretholde hæmoglobinniveauet inden for målområdet 10 til 12 g/dl.

Symptomer på anæmi og følgesygdomme kan variere efter alder, køn og den generelle sygdomsbelastning; det er nødvendigt at få en læges vurdering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand. Dynepo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at forhøje hæmoglobin til ikke mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan anvendelse er at foretrække hos patienter, der ikke modtager dialyse, for at undgå at skulle stikke i ydre vener.

På grund af intrapatientvariation, kan der hos enkelte patienter lejlighedsvis observeres individuelle hæmoglobinværdier, der ligger over eller under det ønskede hæmoglobinniveau.

Hæmoglobinvariabilitet bør håndteres via dosisjustering, med hensyntagen til hæmoglobinmålintervallet på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (8,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås; vejledning til hensigtsmæssig dosisjustering, når hæmoglobinværdier, der overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), observeres, er beskrevet nedenfor (se afsnittet om dosisadministration nedenfor).

En stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det forekommer, skal hensigtsmæssig dosisjustering gennemføres som foreskrevet.

Der bør føres nøje opsyn med patienterne for at sikre, at den laveste godkendte dosis af Dynepo anvendes til hensigtsmæssig kontrol af symptomerne på anæmi.

Dosisjustering

Startdosis er 50 IE/kg tre gange ugentligt, hvis administreret intravenøst. 50 IE/kg to gange om ugen, hvis administreret subkutant.

Det er ikke sikkert, at anvendelse er nødvendig de første 3 måneder efter start af peritoneal dialyse, da en stigning i hæmoglobin ofte forekommer i denne periode.

Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at afgøre, om patienten reagerer på en dosering af Dynepo, før doseringen justeres. På grund af den tid som er nødvendig for erythropoiesis, kan der opstå et interval på ca. 4 uger mellem tidspunktet for dosisjusteringen (start, forhøjelse, nedsættelse eller ophør) og en markant ændring i hæmoglobin. Derfor bør dosisjustering ikke foretages oftere end 1 gang om måneden, medmindre det er klinisk indiceret.

Dosis skal nedsættes med 25 % - 50 %, eller behandlingen tilbagetrækkes midlertidigt og siden genindføres med en lavere dosis, hvis:

- Hæmoglobinniveauet når ≥ 12 g/dl, eller
- Stigningsraten for hæmoglobin > 2 g/dl over en 4 ugers periode.

Dosis skal sættes op med 25 % - 50 % hvis:

- Hæmoglobinniveauet falder til under < 10 g/dl, og
- Stigningsraten for hæmoglobin ligger under 0,7 g/dl over en 4 ugers periode.

Administration

Dynepo kan administreres intravenøst eller subkutant. Subkutan selvinjektion kan anvendes efter oplæring ved en sundhedsmedarbejder.

Når Dynepo administreres subkutant er den nødvendige ugentlige dosis lavere, end når Dynepo administreres intravenøst.

Ved subkutan injektion skal hele kanylen føres perpendikulært ind i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefingre. Hudfolden skal holdes mellem fingrene under hele injektionen.

Bortkast injektionssprøjten efter første brug.

Særlige patientkategorier

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre patienter.

Patienter med homozygot seglcelleanæmi og nyresvigt bør, hvis muligt, fastholdes på en total hæmoglobinkoncentration mellem 7 og 9 g/dl.

Erfaring med behandling af børn er begrænset.

På grund af begrænset erfaring kunne effekten og sikkerheden af Dynepo ikke vurderes hos patienter med nedsat leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Ukontrolleret forhøjet blodtryk.

4.4 Særlige advarsler og forholdsregler vedrørende brug

Hos patienter med kronisk nyresvigt må den vedligeholdende hæmaglobinkoncentration ikke overskride den øvre grænse for den tilsigtede hæmoglobinkoncentration, der anbefales i afsnit 4.2.

Ved kliniske forsøg blev der observeret øget risiko for dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser, ved administrering af erythropoiese-stimulerende virkemidler (ESA) for at opnå hæmoglobin på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke vist markante fordele, der kan tilskrives administrering af epoteiner, når hæmoglobinkoncentrationen forøges udover det niveau, som er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og undgå blodtransfusion.

Hypertension

De fleste patienter med kronisk nyresvigt har en fortid med for højt blodtryk. Patienter som behandles med Dynepo kan få forhøjet blodtryk eller forværring af eksisterende hypertension. Derfor skal patienter, som behandles med Dynepo, nøje overvåges og deres blodtryk kontrolleres. Blodtrykket skal være tilstrækkeligt under kontrol inden påbegyndelse og under behandling, for at forebygge akutte komplikationer, såsom hypertensiv encefalopati og relaterede komplikationer (krampeanfald, slagtilfælde). Hvis disse reaktioner opstår, kræver de omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling. Særsigt opmærksomhed skal rettes mod pludselige skarpe, migræneagtige hovedpineanfald, som et muligt advarselstegn.

Forhøjelse blodtrykket kan kræve behandling med anti-hypertensiva eller dosisforhøjelse af allerede ordineret anti-hypertensiva. Endvidere er det nødvendigt at overveje en reduktion af den administrerede dosis Dynepo. Hvis blodtrykket fortsat er højt, kan en kortvarig afbrydelse af Dynepo-behandlingen være påkrævet.

Når hypertensionen er bragt under kontrol med en mere intensiv behandling, bør Dynepo-behandlingen genoptages ved en reduceret dosis.

Jernmåling

Under Dynepo-behandling kan absolut eller funktionel jernmangel opstå. Dette er den mest almene årsag til en mangelfuld respons på erythropoietinbehandling.

Derfor skal patientens jerndepoter, heriblandt transferrinmætning og serumferritin, bestemmes før og i løbet af en Dynepo-behandling. Transferrinmætning skal være mindst 20 % og ferritin skal være mindst 100 µg/l. Hvis transferrinmætning falder til under 20 %, eller hvis ferritin falder til under 100 µg/l, skal der gives jerntilskud. Faktisk alle patienter vil med tiden kræve jerntilskud for at forhøje eller vedligeholde transferrinmætning og ferritin i niveauer, som tilstrækkeligt vil understøtte erythropoiesis stimuleret af Dynepo.

Anæmi hos epoetin-resistente eller hyporesponsive patienter, som ikke reagerer på 20.000 IE/uge, bør undersøges, heriblandt henvises til en hæmatolog.

Hos patienter som ikke mangler jern, og som udviser manglende respons på behandling med Dynepo, bør følgende tilstande overvejes og behandles, hvis nødvendigt:

- Infektion/inflammation
- Okkult blodtab
- Hyperparathyroidisme/Ostetis fibrosa cystica
- Aluminiumforgiftning
- Hæmoglobinopathier så som thalassemi eller seglcelleanæmi
- Vitaminmangel, fx. Folsyre-eller vitamin B12-mangel
- Hæmolyse
- Maligne sygdomme, inklusiv multiple myelom og myelodysplastisk syndrom.
- Underernæring

Laboratoriemålinger

Det anbefales at udføre en komplet blodtælling og trombocyttælling regelmæssigt.

Hæmoglobinniveauet bør bestemmes 1 gang om ugen, indtil den har stabiliseret sig i det foreslåede målområde, og vedligeholdelsesdosen er blevet etableret. Efter enhver dosisjustering skal hæmoglobinniveauet bestemmes 1 gang om ugen indtil det har stabiliseret sig i målområdet. Derefter skal hæmoglobinniveauet monitoreres med jævne intervaller.

Serumlaboratorieværdierne, inklusive kreatinin og kalium, skal monitoreres regelmæssigt i løbet af Dynepo-behandlingen.

Andet

Selv om det ikke er blevet observeret med Dynepo, anbefales det at administrere den første dosis under lægelig opsyn, da anafylaktiske reaktioner kan opstå ved erythropoietinbehandling.

Anvendelsen af Dynepo til nefrosclerotiske patienter som endnu ikke er i dialyse, bør bedømmes individuelt, da en mulig acceleration af udviklingen af nyreinsufficiens ikke kan udelukkes med sikkerhed.

Under hæmodialyse kan patienter som behandles med Dynepo, få brug for øget antikoagulationsbehandling, for at forhindre koagulation af den arteriovenøse anastomose.

Misbrug af epotein hos raske personer kan føre til en stærk forøgelse af hæmoglobin og hæmatokrit. Dette kan føre til livstruende, kardiovaskulære komplikationer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Der er ikke indberettet tilfælde af interaktion i forbindelse med Dynepo-behandling i kliniske studier.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningen ved graviditet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Der bør udvises forsigtighed ved ordineret til gravide.

I tilfælde af anvendelse under graviditet, bør samtidigt jerntilskud til moderen overvejes.

Amning: Det vides ikke om Dynepo udskilles i modermælken hos mennesker. Da mange stoffer udskilles i modermælk, bør der udvises forsigtighed når Dynepo administreres til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Dynepo påvirker i ubetydelig i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Cirka 10 % af patienterne kan forventes at opleve en utilsigtet lægemiddelreaktion. De mest almindelige er hypertension, trombose i forbindelse med anfald og hovedpine. Klinisk erfaring med epoetiner peger på, at risikoen for hypertension og trombose kan nedbringes ved at titrere dosis for at opretholde et hæmoglobinniveau på mellem 10 til 12 g/dl.

Hyppigheden, hvormed bivirkningerne optrådte under behandling med Dynepo, er vist i nedenstående tabel. Inden for hver hyppighedsgruppe, er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$)
Blod- og lymfesystem		Polycytæmi Trombocytose	
Nervesystemet	Hovedpine		Kramper
Vaskulære sygdomme	Hypertension		
Mavetarmkanalen		Diarré Kvalme	
Hud- og subkutanvæv		Pruritus	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Trombose opstået i forbindelse med injektionsstedet/administrationsvejen	Smertereaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerter, blødning) Influenzalignende symptomer	

Der er observeret stigninger i serumlaboratorieværdierne inklusive kreatinin og kalium (se afsnit 4.4).

4.9 Overdosering

Den maksimale, uskadelige dosis epoetin delta som kan gives, enten som enkel dosis eller multi dosis, er ikke fastsat.

Behandling kan føre til polycytæmi, hvis hæmoglobin/hæmatokrit ikke overvåges nøje og dosis passende justeres derefter. Hvis det foreslåede målområde overskrides, skal behandling med epoetin delta ophøre midlertidigt, indtil hæmoglobin/hæmatokrit vender tilbage til den foreslåede målområde. Derefter kan epoetin delta atter introduceres i en lavere dosis (se afsnit 4.2).

Hvis alvorlig polycytæmi opstår, kan konventionelle metoder (flebotomi) være indiceret for at nedsætte hæmoglobinniveaue.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Middel mod anæmi, ATC-kode: B03XA.

Erythropoietin er et glycoprotein, som stimulerer dannelsen af erythrocyter via stimulation af erythrocyt-forstadier i knoglemarven. Det virker som en mitose-stimulerende faktor og et celledifferentierende hormon.

Den biologiske effekt af erythropoietin er blevet demonstreret efter intravenøs og subkutan anvendelse i forskellige dyremodeller in vivo (rotter og hunde). Efter administration af epoetin-delta steg antallet af erythrocytter, Hb værdierne og reticulocytallene, såvel som ^{59}Fe -optagelseshastigheden.

Under de kliniske afprøvninger var der, baseret på den kliniske respons, ingen indikation for udvikling af neutraliserende antistoffer for epoetin-delta hos mennesker.

Når doseringen ophører, nærmer erythropoietinparametrene sig igen basislinje inden for regenerationsperioden på 1-3 måneder. Subkutan tilførsel resulterer i et mønster for erythropoietinstimulering svarende til det, som ses efter intravenøs tilførsel.

Patienter med cancer

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der primært stimulerer produktionen af røde blodlegemer. Erythropoietinreceptorer kan udtrykkes på overfladen af tumorceller.

Overlevelse og tumorudvikling er blevet undersøgt i fem store kontrollerede forsøg med epoetin alfa, -beta og darbepoetin alfa, med 2833 involverede patienter, hvoraf fire var dobbeltblindede placebokontrollerede forsøg, og et var en ublindt forsøg. To af forsøgene rekrutterede patienter, der blev behandlet med kemoterapi. Den tilsigtede hæmoglobinkoncentration i to undersøgelser var > 13 g/dl; i de resterende tre undersøgelser var den på 12-14 g/dl. I den ublindede undersøgelse var der ingen forskel på generel overlevelse blandt patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin og kontrolgrupper. I de fire placebokontrolgruppeforsøg lå hazard ratio for generel overlevelse på mellem 1,25 og 2,47, til fordel for kontrolgruppen. Disse forsøg har vedvarende vist en uforklaret, statistisk markant, overdreven dødelighed hos patienter med anæmi i forbindelse med forskellige almindelige kræfttyper, som modtog rekombinant, human erythropoietin, sammenlignet med kontrolgrupper. Overordnede resultater for overlevelse i forsøgene kunne ikke forklares tilfredsstillende med forskelle i forekomsten af trombose og relaterede komplikationer blandt de patienter, der modtog rekombinant, human erythropoietin, og patienterne i kontrolgruppen.

Der blev også udført en systematisk undersøgelse med mere end 9000 kræftpatienter, der deltog i 57 kliniske forsøg. Meta-analyse af generelle overlevelseshdata frembragte et punktestimat på 1,08 til fordel for kontrolgrupper (95 % CI: 0,99, 1,18; forsøg og 8167 patienter). Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6769 patienter) hos patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin. Der er derfor pålideligt bevis for, at kræftpatienter, der behandles med rekombinant, human erythropoietin, udsættes for markant skade. Det er uklart i hvilken grad disse resultater kan hænge sammen med administrationen af rekombinant, human erythropoietin til kræftpatienter, som behandles med kemoterapi for at opnå hæmoglobinkoncentrationer på mindre end 13 g/dl, da kun få patienter med disse karakteristika blev inkluderet i de undersøgte data. Overlevelse og tumorudvikling hos kræftpatienter, der behandles med Dynepo for anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt, er ikke blevet undersøgt. Det er uklart i hvilken grad de observerede resultater i de kliniske forsøg, omtalt ovenfor kan omfatte denne patientpopulation, især taget i betragtning af, at doseringer, der administreres ved nyreindikation, er lavere end for cancerindikation.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af erythropoietin efter administration af epoetin-delta er blevet undersøgt i såvel raske frivillige som i patienter med kronisk nyresvigt. Efter intravenøs dosering svarer fordelingsvolumen omtrentligt til den totale blodvolumen og ligger på mellem 0,063 til 0,097 l/kg. Elimineringshalveringstiden er i patienter fra 4,7 til 13,2 timer. Halveringstiden er ca. 50 % kortere i raske. Efter administration af doser fra 50 IE/kg til 300 IE/kg forefindes der målelige koncentrationer af erythropoietin i mindst 24 timer. Påvirkning af erythropoietin efter administration af epoetin delta forøges proportionalt hos patienter, der får doser på 50 IE/kg til 300 IE/kg intravenøst. Ingen akkumulation af epoetin delta blev observeret efter gentagne intravenøse administreringer tre gange om ugen.

Peak-serumkoncentrationer for subkutan, administreret epoetin delta forekommer ved mellem 8 og 36 timer efter injektion. Halveringstiden af subkutan administreret epoetin delta er forlænget i forhold til intravenøs administration og går fra 27 til 33 timer i patienter. Biotilgængeligheden af subkutan administreret epoetin delta er mellem 26 % og 36 %.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyreforsøg, der blev gennemført med både Dynepo og epoetin-alfa hos drægtige rotter og kaniner viste ingen teratogen virkning, men indikerede klasse-relateret, reversibel effekt på vækst og hæmatopoiese hos afkommet.

Virkninger i ikke-kliniske forsøg blev kun observeret ved eksponering, der anses for tilstrækkeligt meget højere end den maksimale, humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for den kliniske anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Monobasisk natriumfosfatmonohydrat

Dibasisk natriumfosfatheptahydrat

Polysorbat 20

Natriumklorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfrys. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Uåbnede, fyldte sprøjter kan opbevares uden for køleskab, men ved under 25°C, i en enkelt periode på højst 5 dage. Den reviderede udløbsdato for opbevaring ved under 25°C må ikke overskride den udløbsdato, der er fastsat ifølge opbevaringstiden på 2 år. Efter 5 dages opbevaring ved under 25°C skal de fyldte sprøjter kasseres.

6.5 Emballage typer og pakningsstørrelser

Forfyldt type I-glassprøjte med brombutyl-gummiprop, 27 gauge rustfri stålkanylen med kanylehætte af stift naturgummi og polystyren, polystyren stempelstang og en sikkerhedsanordning til kanylen. Findes i pakker med 6 stk. fyldte injektionssprøjter.

6.6 Regler for bortskaffelse af et brugt lægemiddelprodukt eller affaldsmaterialer fra et sådant produkt samt anden håndtering af produktet

Ikke anvendte lægemidler samt evt. affald bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

Ved subkutan administration bør injektionsstedet veksles ved hver administration.

Undersøg den fyldte injektionssprøjte før anvendelse. Den må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs, uden synlige faste partikler, og hvis den er af vandig konsistens.

Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes. Ved langvarig, kraftig omrystning kan den aktive substans denatureres.

Injektionssprøjten er udstyret med en sikkerhedssanordning til forebyggelse af kanylestikskader. Anordningen påvirker ikke injektionssprøjten normale funktion, og sprøjten kan roteres i anordningen. Injicér den krævede mængde. Når injektionen er givet, vil sikkerhedsanordningen dække kanylen, når stemplet udløses. Lad sprøjten bevæge sig opad, indtil hele kanylen er dækket.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/211/012

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 18. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 18. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynepo 10.000 IE/0,5 ml, injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 10.000 IE pr. 0,5 ml (20.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

Epoetin delta fremstilles i human celler (HT-1080) ved hjælp af genaktiveringsteknologi.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

Klar, farveløs og vandlignende.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dynepo er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyresvigt. Det kan anvendes til patienter i dialyse samt til patienter, der ikke er i dialyse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Dynepo bør kun påbegyndes af læger med erfaring inden for behandling af anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt.

Doseringen af Dynepo skal justeres individuelt for at opretholde hæmoglobinniveauet inden for målområdet 10 til 12 g/dl.

Symptomer på anæmi og følgesygdomme kan variere efter alder, køn og den generelle sygdomsbelastning; det er nødvendigt at få en læges vurdering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand. Dynepo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at forhøje hæmoglobin til ikke mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan anvendelse er at foretrække hos patienter, der ikke modtager dialyse, for at undgå at skulle stikke i ydre vener.

På grund af intrapatientvariation, kan der hos enkelte patienter lejlighedsvis observeres individuelle hæmoglobinværdier, der ligger over eller under det ønskede hæmoglobinniveau.

Hæmoglobinvariabilitet bør håndteres via dosisjustering, med hensyntagen til hæmoglobinmålintervallet på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (8,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås; vejledning til hensigtsmæssig dosisjustering, når hæmoglobinværdier, der overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), observeres, er beskrevet nedenfor (se afsnittet om dosisadministration nedenfor).

En stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det forekommer, skal hensigtsmæssig dosisjustering gennemføres som foreskrevet.

Der bør føres nøje opsyn med patienterne for at sikre, at den laveste godkendte dosis af Dynepo anvendes til hensigtsmæssig kontrol af symptomerne på anæmi.

Dosisjustering

Startdosis er 50 IE/kg tre gange ugentligt, hvis administreret intravenøst. 50 IE/kg to gange om ugen, hvis administreret subkutant.

Det er ikke sikkert, at anvendelse er nødvendig de første 3 måneder efter start af peritoneal dialyse, da en stigning i hæmoglobin ofte forekommer i denne periode.

Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at afgøre, om patienten reagerer på en dosering af Dynepo, før doseringen justeres. På grund af den tid som er nødvendig for erythropoiesis, kan der opstå et interval på ca. 4 uger mellem tidspunktet for dosisjusteringen (start, forhøjelse, nedsættelse eller ophør) og en markant ændring i hæmoglobin. Derfor bør dosisjustering ikke foretages oftere end 1 gang om måneden, medmindre det er klinisk indiceret.

Dosis skal nedsættes med 25 % - 50 %, eller behandlingen tilbagetrækkes midlertidigt og siden genindføres med en lavere dosis, hvis:

- Hæmoglobinniveauet når ≥ 12 g/dl, eller
- Stigningsraten for hæmoglobin > 2 g/dl over en 4 ugers periode.

Dosis skal sættes op med 25 % - 50 % hvis:

- Hæmoglobinniveauet falder til under < 10 g/dl, og
- Stigningsraten for hæmoglobin ligger under 0,7 g/dl over en 4 ugers periode.

Administration

Dynepo kan administreres intravenøst eller subkutant. Subkutan selvinjektion kan anvendes efter oplæring ved en sundhedsmedarbejder.

Når Dynepo administreres subkutant er den nødvendige ugentlige dosis lavere, end når Dynepo administreres intravenøst.

Ved subkutan injektion skal hele kanylen føres perpendikulært ind i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefingre. Hudfolden skal holdes mellem fingrene under hele injektionen.

Bortkast injektionssprøjten efter første brug.

Særlige patientkategorier

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre patienter.

Patienter med homozygot seglcelleanæmi og nyresvigt bør, hvis muligt, fastholdes på en total hæmoglobinkoncentration mellem 7 og 9 g/dl.

Erfaring med behandling af børn er begrænset.

På grund af begrænset erfaring kunne effekten og sikkerheden af Dynepo ikke vurderes hos patienter med nedsat leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Ukontrolleret forhøjet blodtryk.

4.4 Særlige advarsler og forholdsregler vedrørende brug

Hos patienter med kronisk nyresvigt må den vedligeholdende hæmaglobinkoncentration ikke overskride den øvre grænse for den tilsigtede hæmoglobinkoncentration, der anbefales i afsnit 4.2.

Ved kliniske forsøg blev der observeret øget risiko for dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser, ved administrering af erythropoiese-stimulerende virkemidler (ESA) for at opnå hæmoglobin på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke vist markante fordele, der kan tilskrives administrering af epoteiner, når hæmoglobinkoncentrationen forøges udover det niveau, som er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og undgå blodtransfusion.

Hypertension

De fleste patienter med kronisk nyresvigt har en fortid med for højt blodtryk. Patienter som behandles med Dynepo kan få forhøjet blodtryk eller forværring af eksisterende hypertension. Derfor skal patienter, som behandles med Dynepo, nøje overvåges og deres blodtryk kontrolleres. Blodtrykket skal være tilstrækkeligt under kontrol inden påbegyndelse og under behandling, for at forebygge akutte komplikationer, såsom hypertensiv encefalopati og relaterede komplikationer (krampeanfald, slagtilfælde). Hvis disse reaktioner opstår, kræver de omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling. Særsigt opmærksomhed skal rettes mod pludselige skarpe, migræneagtige hovedpineanfald, som et muligt advarselstegn.

Forhøjelse blodtrykket kan kræve behandling med anti-hypertensiva eller dosisforhøjelse af allerede ordineret anti-hypertensiva. Endvidere er det nødvendigt at overveje en reduktion af den administrerede dosis Dynepo. Hvis blodtrykket fortsat er højt, kan en kortvarig afbrydelse af Dynepo-behandlingen være påkrævet.

Når hypertensionen er bragt under kontrol med en mere intensiv behandling, bør Dynepo-behandlingen genoptages ved en reduceret dosis.

Jernmåling

Under Dynepo-behandling kan absolut eller funktionel jernmangel opstå. Dette er den mest almene årsag til en mangelfuld respons på erythropoietinbehandling.

Derfor skal patientens jerndepoter, heriblandt transferrinmætning og serumferritin, bestemmes før og i løbet af en Dynepo-behandling. Transferrinmætning skal være mindst 20 % og ferritin skal være mindst 100 µg/l. Hvis transferrinmætning falder til under 20 %, eller hvis ferritin falder til under 100 µg/l, skal der gives jerntilskud. Faktisk alle patienter vil med tiden kræve jerntilskud for at forhøje eller vedligeholde transferrinmætning og ferritin i niveauer, som tilstrækkeligt vil understøtte erythropoiesis stimuleret af Dynepo.

Anæmi hos epoetin-resistente eller hyporesponsive patienter, som ikke reagerer på 20.000 IE/uge, bør undersøges, heriblandt henvises til en hæmatolog.

Hos patienter som ikke mangler jern, og som udviser manglende respons på behandling med Dynepo, bør følgende tilstande overvejes og behandles, hvis nødvendigt:

- Infektion/inflammation
- Okkult blodtab
- Hyperparathyroidisme/Ostetis fibrosa cystica
- Aluminiumforgiftning
- Hæmoglobinopathier så som thalassemi eller seglcelleanæmi
- Vitaminmangel, fx. Folsyre-eller vitamin B12-mangel
- Hæmolyse
- Maligne sygdomme, inklusiv multiple myelom og myelodysplastisk syndrom.
- Underernæring

Laboratoriemålinger

Det anbefales at udføre en komplet blodtælling og trombocyttælling regelmæssigt.

Hæmoglobinniveauet bør bestemmes 1 gang om ugen, indtil den har stabiliseret sig i det foreslåede målområde, og vedligeholdelsesdosen er blevet etableret. Efter enhver dosisjustering skal hæmoglobinniveauet bestemmes 1 gang om ugen indtil det har stabiliseret sig i målområdet. Derefter skal hæmoglobinniveauet monitoreres med jævne intervaller.

Serumlaboratorieværdierne, inklusive kreatinin og kalium, skal monitoreres regelmæssigt i løbet af Dynepo-behandlingen.

Andet

Selv om det ikke er blevet observeret med Dynepo, anbefales det at administrere den første dosis under lægelig opsyn, da anafylaktiske reaktioner kan opstå ved erythropoietinbehandling.

Anvendelsen af Dynepo til nefrosclerotiske patienter som endnu ikke er i dialyse, bør bedømmes individuelt, da en mulig acceleration af udviklingen af nyreinsufficiens ikke kan udelukkes med sikkerhed.

Under hæmodialyse kan patienter som behandles med Dynepo, få brug for øget antikoagulationsbehandling, for at forhindre koagulation af den arteriovenøse anastomose.

Misbrug af epotein hos raske personer kan føre til en stærk forøgelse af hæmoglobin og hæmatokrit. Dette kan føre til livstruende, kardiovaskulære komplikationer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Der er ikke indberettet tilfælde af interaktion i forbindelse med Dynepo-behandling i kliniske studier.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningen ved graviditet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide. I tilfælde af anvendelse under graviditet, bør samtidigt jerntilskud til moderen overvejes.

Amning: Det vides ikke om Dynepo udskilles i modermælken hos mennesker. Da mange stoffer udskilles i modermælk, bør der udvises forsigtighed når Dynepo administreres til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Dynepo påvirker i ubetydelig i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Cirka 10 % af patienterne kan forventes at opleve en utilsigtet lægemiddelreaktion. De mest almindelige er hypertension, trombose i forbindelse med anfald og hovedpine. Klinisk erfaring med epoetiner peger på, at risikoen for hypertension og trombose kan nedbringes ved at titrere dosis for at opretholde et hæmoglobinniveau på mellem 10 til 12 g/dl.

Hyppigheden, hvormed bivirkningerne optrådte under behandling med Dynepo, er vist i nedenstående tabel. Inden for hver hyppighedsgruppe, er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Almindelig (≥1/100 til, <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til, <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til, <1/1.000)
Blod- og lymfesystem		Polycytæmi Trombocytose	
Nervesystemet	Hovedpine		Kramper
Vaskulære sygdomme	Hypertension		
Mavetarmkanalen		Diarré Kvalme	
Hud- og subkutanvæv		Pruritus	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Trombose opstået i forbindelse med injektionsstedet/administrationsvejen	Smertereaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerter, blødning) Influenzalignende symptomer	

Der er observeret stigninger i serumlaboratorieværdierne inklusive kreatinin og kalium (se afsnit 4.4).

4.9 Overdosering

Den maksimale, uskadelige dosis epoetin delta som kan gives, enten som enkel dosis eller multi dosis, er ikke fastsat.

Behandling kan føre til polycytæmi, hvis hæmoglobin/hæmatokrit ikke overvåges nøje og dosis passende justeres derefter. Hvis det foreslåede målområde overskrides, skal behandling med epoetin delta ophøre midlertidigt, indtil hæmoglobin/hæmatokrit vender tilbage til den foreslåede målområde. Derefter kan epoetin delta atter introduceres i en lavere dosis (se afsnit 4.2).

Hvis alvorlig polycytæmi opstår, kan konventionelle metoder (flebotomi) være indiceret for at nedsætte hæmoglobinniveauet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Middel mod anæmi, ATC-kode: B03XA.

Erythropoietin er et glycoprotein, som stimulerer dannelsen af erythrocyter via stimulation af erythrocyt-forstadier i knoglemarven. Det virker som en mitose-stimulerende faktor og et celledifferentierende hormon.

Den biologiske effekt af erythropoietin er blevet demonstreret efter intravenøs og subkutan anvendelse i forskellige dyremodeller in vivo (rotter og hunde). Efter administration af epoetin-delta steg antallet af erythrocytter, Hb værdierne og reticulocytallene, såvel som ⁵⁹Fe-optagelseshastigheden.

Under de kliniske afprøvninger var der, baseret på den kliniske respons, ingen indikation for udvikling af neutraliserende antistoffer for epoetin-delta hos mennesker.

Når doseringen ophører, nærmer erythropoietinparametrene sig igen basislinje inden for regenerationsperioden på 1-3 måneder. Subkutan tilførsel resulterer i et mønster for erythropoietinstimulering svarende til det, som ses efter intravenøs tilførsel.

Patienter med cancer

Dynepo er ikke indiceret til behandling af anæmi i forbindelse med cancer.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der primært stimulerer produktionen af røde blodlegemer. Erythropoietinreceptorer kan udtrykkes på overfladen af tumorceller.

Overlevelse og tumorudvikling er blevet undersøgt i fem store kontrollerede forsøg med epoetin alfa, -beta og darbepoetin alfa, med 2833 involverede patienter, hvoraf fire var dobbeltblinde placebokontrollerede forsøg, og et var en ublindt forsøg. To af forsøgene rekrutterede patienter, der blev behandlet med kemoterapi. Den tilsigtede hæmoglobinkoncentration i to undersøgelser var > 13 g/dl; i de resterende tre undersøgelser var den på 12-14 g/dl. I den ublindede undersøgelse var der ingen forskel på generel overlevelse blandt patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin og kontrolgrupper. I de fire placebokontrolgruppeforsøg lå hazard ratio for generel overlevelse på mellem 1,25 og 2,47, til fordel for kontrolgruppen. Disse forsøg har vedvarende vist en uforklaret, statistisk markant, overdreven dødelighed hos patienter med anæmi i forbindelse med forskellige almindelige kræfttyper, som modtog rekombinant, human erythropoietin, sammenlignet med kontrolgrupper. Overordnede resultater for overlevelse i forsøgene kunne ikke forklares tilfredsstillende med forskelle i forekomsten af trombose og relaterede komplikationer blandt de patienter, der modtog rekombinant, human erythropoietin, og patienterne i kontrolgruppen.

Der blev også udført en systematisk undersøgelse med mere end 9000 kræftpatienter, der deltog i 57 kliniske forsøg. Meta-analyse af generelle overlevelseshdata frembragte et punktestimat på 1,08 til fordel for kontrolgrupper (95 % CI: 0,99, 1,18; forsøg og 8167 patienter). Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6769 patienter) hos patienter, der blev behandlet med rekombinant, human erythropoietin. Der er derfor pålideligt bevis for, at kræftpatienter, der behandles med rekombinant, human erythropoietin, udsættes for markant skade. Det er uklart i hvilken grad disse resultater kan hænge sammen med administrationen af rekombinant, human erythropoietin til kræftpatienter, som behandles med kemoterapi for at opnå hæmoglobinkoncentrationer på mindre end 13 g/dl, da kun få patienter med disse karakteristika blev inkluderet i de undersøgte data. Overlevelse og tumorudvikling hos kræftpatienter, der behandles med Dynepo for anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt, er ikke blevet undersøgt. Det er uklart i hvilken grad de observerede resultater i de kliniske forsøg, omtalt ovenfor kan omfatte denne patientpopulation, især taget i betragtning af, at doseringer, der administreres ved nyreindikation, er lavere end for cancerindikation.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af erythropoietin efter administration af epoetin-delta er blevet undersøgt i såvel raske frivillige som i patienter med kronisk nyresvigt. Efter intravenøs dosering svarer fordelingsvolumen omtrentligt til den totale blodvolumen og ligger på mellem 0,063 til 0,097 l/kg. Elimineringshalveringstiden er i patienter fra 4,7 til 13,2 timer. Halveringstiden er ca. 50 % kortere i raske. Efter administration af doser fra 50 IE/kg til 300 IE/kg forefindes der målelige koncentrationer af erythropoietin i mindst 24 timer. Påvirkning af erythropoietin efter administration af epoetin delta forøges proportionalt hos patienter, der får doser på 50 IE/kg til 300 IE/kg intravenøst. Ingen akkumulation af epoetin delta blev observeret efter gentagne intravenøse administreringer tre gange om ugen.

Peak-serumkoncentrationer for subkutan, administreret epoetin delta forekommer ved mellem 8 og 36 timer efter injektion. Halveringstiden af subkutan administreret epoetin delta er forlænget i forhold til intravenøs administration og går fra 27 til 33 timer i patienter. Biotilgængeligheden af subkutan administreret epoetin delta er mellem 26 % og 36 %.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyreforsøg, der blev gennemført med både Dynepo og epoetin-alfa hos drægtige rotter og kaniner viste ingen teratogen virkning, men indikerede klasse-relateret, reversibel effekt på vækst og hæmatopoiese hos afkommet.

Virkninger i ikke-kliniske forsøg blev kun observeret ved eksponering, der anses for tilstrækkeligt meget højere end den maksimale, humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for den kliniske anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Monobasisk natriumfosfatmonohydrat

Dibasisk natriumfosfatheptahydrat

Polysorbat 20

Natriumklorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfrys. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Uåbnede, fyldte sprøjter kan opbevares uden for køleskab, men ved under 25°C, i en enkelt periode på højst 5 dage. Den reviderede udløbsdato for opbevaring ved under 25°C må ikke overskride den udløbsdato, der er fastsat ifølge opbevaringstiden på 2 år. Efter 5 dages opbevaring ved under 25°C skal de fyldte sprøjter kasseres.

6.5 Emballage typer og pakningsstørrelser

Forfyldt type I-glassprøjte med brombutyl-gummiprop, 27 gauge rustfri stålkanylen med kanylehætte af stift naturgummi og polystyren, polystyren stempelstang og en sikkerhedsanordning til kanylen. Findes i pakker med 6 stk. fyldte injektionssprøjter.

6.6 Regler for bortskaffelse af et brugt lægemiddelprodukt eller affaldsmaterialer fra et sådant produkt samt anden håndtering af produktet

Ikke anvendte lægemidler samt evt. affald bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

Ved subkutan administration bør injektionsstedet veksles ved hver administration.

Undersøg den fyldte injektionssprøjte før anvendelse. Den må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs, uden synlige faste partikler, og hvis den er af vandig konsistens.

Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes. Ved langvarig, kraftig omrystning kan den aktive substans denatureres.

Injektionssprøjten er udstyret med en sikkerhedssanordning til forebyggelse af kanylestikskader. Anordningen påvirker ikke injektionssprøjten normale funktion, og sprøjten kan roteres i anordningen. Injicér den krævede mængde. Når injektionen er givet, vil sikkerhedsanordningen dække kanylen, når stemplet udløses. Lad sprøjten bevæge sig opad, indtil hele kanylen er dækket.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/211/005

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 18. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 18. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF (FER) OG
INDEHAVER (E) AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE (R) ANSVARLIG (E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF (FER) OG INDEHAVER (E) AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE (R) ANSVARLIG (E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUG AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant

- **ANDRE BETINGELSER**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at gennemføre farmakovigilansaktiviteter, der er beskrevet i farmakovigilansplanen.

Der bør gives adgang til en opdateret Risikostyringsplan i henhold til CHMP's retningslinje for risikostyringssystemer for lægemidler til human brug, medmindre der bør gives adgang til rutinemæssige opdateringer af Risiko-styringsplanen årligt indtil den 3-års PSUR cyklus påbegyndes.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 1.000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte
Epoetin delta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 1.000 IE pr. 0,5 ml (2.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumklorid, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning. 0,5 ml epoetin delta i fyldt injektionssprøjte: pakning med 6.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun opløsninger, som er klare og farveløse. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)
Må ikke nedfrys. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre karton, for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Til brug én gang. Resterende opløsning må ikke bruges.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/211/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dynepo 1000

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNINGPÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 1.000 IE/0,5 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Dynepo, 1.000 IE/0,5 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml (2.000 IE/ml)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 2.000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte
Epoetin delta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 2.000 IE pr. 0,5 ml (4.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumklorid, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning. 0,5 ml epoetin delta i fyldt injektionssprøjte: pakning med 6.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun opløsninger, som er klare og farveløse. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)
Må ikke nedfrys. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre karton, for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Til brug én gang. Resterende opløsning må ikke bruges.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/211/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dynepo 2000

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNINGPÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 2.000 IE/0,5 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Dynepo, 2.000 IE/0,5 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml (4.000 IE/ml)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 3.000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte
Epoetin delta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Fylde injektionssprøjter indeholdende 3.000 IE pr. 0,3 ml (10.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumklorid, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning. 0,3 ml epoetin delta i fyldt injektionssprøjte: pakning med 6.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun opløsninger, som er klare og farveløse. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)
Må ikke nedfryses. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre karton, for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Til brug én gang. Resterende opløsning må ikke bruges.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/211/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dynepo 3000

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNINGPÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 3.000 IE/0,3 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Dynepo, 3.000 IE/0,3 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,3 ml (10.000 IE/ml)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 4.000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte
Epoetin delta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 4.000 IE pr. 0,4 ml (10.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumklorid, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning. 0,4 ml epoetin delta i fyldt injektionssprøjte: pakning med 6.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun opløsninger, som er klare og farveløse. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)
Må ikke nedfryses. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre karton, for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Til brug én gang. Resterende opløsning må ikke bruges.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/211/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dynepo 4000

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNINGPÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 4.000 IE/0,4 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Dynepo, 4.000 IE/0,4 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml (10.000 IE/ml)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 5.000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte
Epoetin delta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 5.000 IE pr. 0,5 ml (10.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumklorid, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning. 0,5 ml epoetin delta i fyldt injektionssprøjte: pakning med 6.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun opløsninger, som er klare og farveløse. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)
Må ikke nedfryses. Opbevar injektionssprøjterne beholderen i den ydre karton, for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Til brug én gang. Resterende opløsning må ikke bruges.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/211/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dynepo 5000

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNINGPÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 5.000 IE/0,5 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Dynepo, 5.000 IE/0,5 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml (10.000 IE/ml)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 6.000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte
Epoetin delta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 6.000 IE pr. 0,3 ml (20.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumklorid, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning. 0,3 ml epoetin delta i fyldt injektionssprøjte: pakning med 6.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun opløsninger, som er klare og farveløse. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)
Må ikke nedfryses. Opbevar injektionssprøjterne beholderen i den ydre karton, for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Til brug én gang. Resterende opløsning må ikke bruges.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/211/011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dynepo 6000

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNINGPÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 6.000 IE/0,3 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Dynepo, 6.000 IE/0,3 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,3 ml (20.000 IE/ml)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 8.000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte
Epoetin delta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 8.000 IE pr. 0,4 ml (20.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumklorid, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning. 0,4 ml epoetin delta i fyldt injektionssprøjte: pakning med 6.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun opløsninger, som er klare og farveløse. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)
Må ikke nedfryses. Opbevar injektionssprøjterne beholderen i den ydre karton, for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Til brug én gang. Resterende opløsning må ikke bruges.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/211/012

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dynepo 8000

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNINGPÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 8.000 IE/0,4 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Dynepo, 8.000 IE/0,4 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml (20.000 IE/ml)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 10.000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte
Epoetin delta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Fyldte injektionssprøjter indeholdende 10.000 IE pr. 0,5 ml (20.000 IE/ml) af den aktive substans epoetin delta.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumklorid, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning. 0,5 ml epoetin delta i fyldt injektionssprøjte: pakning med 6.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun opløsninger, som er klare og farveløse. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)
Må ikke nedfryses. Opbevar injektionssprøjterne i den ydre karton, for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Til brug én gang. Resterende opløsning må ikke bruges.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/211/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dynepo 10000

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNINGPÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dynepo, 10.000 IE/0,5 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Dynepo, 10.000 IE/0,5 ml
Injektionsvæske
Epoetin delta
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml (20.000 IE/ml)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml opløsning til injektion i en forfyldt injektionssprøjte
Dynepo 2.000 IE/0,5 ml opløsning til injektion i en forfyldt injektionssprøjte
Dynepo 3.000 IE/0,3 ml opløsning til injektion i en forfyldt injektionssprøjte
Dynepo 4.000 IE/0,4 ml opløsning til injektion i en forfyldt injektionssprøjte
Dynepo 5.000 IE/0,5 ml opløsning til injektion i en forfyldt injektionssprøjte
Dynepo 6.000 IE/0,3 ml opløsning til injektion i en forfyldt injektionssprøjte
Dynepo 8.000 IE/0,4 ml opløsning til injektion i en forfyldt injektionssprøjte
Dynepo 10.000 IE/0,5 ml opløsning til injektion i en forfyldt injektionssprøjte
Epoetin delta

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide mere.
Lægen har ordineret Dynepo til Dem personligt. Lad derfor være med at give Dynepo videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Dynepos virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide før du begynder at tage Dynepo
3. Sådan skal du tage Dynepo
4. Hvilke mulige bivirkninger Dynepo har
5. Sådan opbevarer du Dynepo
6. Dynepo indeholder

1. DYPENOS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Epoetin delta er et humant erythropoietin, udviklet med en teknologisk proces kaldet gen-aktivering, hvor der anvendes en human cellelinie.

Epoetin delta er et hormon, som stimulerer produktionen af røde blodlegemer i knoglemarven. Røde blodlegemer er meget vigtige, da de indeholder hæmoglobin, som er et protein, der transporterer ilten rundt i kroppen.

Dynepo anvendes til behandling af symptomer af anæmi (som inkluderer træthed, svaghed og åndenød) i forbindelse med kronisk nyresvigt hos voksne patienter. Anæmi er en blodsygdom, der kendetegnes ved faldende røde blodlegemer. Dynepo kan både anvendes til patienter i dialyse (teknik som renser blodet), og til patienter, der ikke er i dialyse.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE DYNEPO

Tag ikke Dynepo

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for epoetin delta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dynepo.
- hvis du har problemer med Deres blodtryk.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Dynepo

din læge vil nøje overvåge Deres niveau af hæmoglobinkoncentration, for at holde det inden for et område på 10 til 12 g/dl, og vil muligvis ændre Deres dosis af Dynepo herefter. Deres individuelle hæmoglobinværdier kan til tider ligge over og under dette anbefalede niveau. din læge vil justere Deres dosis således, at hæmoglobinkoncentrationen ikke konsekvent vil være over 12 g/dl, hvilket kan forbindes med en højere risiko for kardiovaskulære begivenheder (f.eks. hjerteanfald)

Deres blodtryk skal nøje kontrolleres før og under behandling med Dynepo. Hvis dit blodtryk stiger, kan din læge ordinere blodtryksnedsættende medicin eller øge dosis af denne, hvis du allerede får blodtryksnedsættende medicin. Det kan også blive nødvendigt at reducere dosis af Dynepo eller at stoppe behandlingen med Dynepo i en kortere periode.

Hvis du får voldsom hovedpine, jagende, migræneagtig hovedpine eller hovedpineanfald, skal du straks kontakte lægen. Dette kan nemlig skyldes en kraftig stigning i dit blodtryk. din læge vil måle jernindholdet i dit blod under behandling med Dynepo og vil muligvis ordinere jerntilskud.

Din læge vil kontrollere dit blod for indhold af forskellige kemiske stoffer: kreatinin, og kalium.

Under dialyse er det ofte nødvendigt at øge dosis af den medicin, der forhindrer blodet i at størkne, da det øgede antal røde blodlegemer, kan tilstoppe dialyseslangerne.

Dynepo kan muligvis ikke anvendes til patienter under 18 år, eller til patienter med nyre-eller leveproblemer.

Dynepo må ikke anvendes af raske personer. Der kan opstå alvorlige, muligvis dødelige, bivirkninger, som påvirker hjerte- og blodkar.

Dynepo er ikke godkendt til brug til kræftpatienter.

Brug af anden medicin

Hvis du tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør du oplyse din læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Til dato er der ikke rapporteret om interaktioner med anden medicin i forbindelse med behandling med Dynepo.

Brug af Dynepo sammen med mad og drikke

Mad og drikkevarer har ingen indflydelse på Dynepo.

Graviditet og amning

Kontakt din læge, hvis du er gravid, ammer eller har en mistanke om, at du er gravid.

Din læge vil nøje overveje den mest egnede behandling for Dem under graviditeten.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke set påvirkninger af evnen til at køre bil eller anvende maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE DYPENO

Din læge er specialist i behandling af nyresvigt og i brugen af erythropoietin. du vil få din første dosis under opsyn af en læge, da allergiske reaktioner i meget sjældne tilfælde kan opstå.

Dynepo kan anvendes intravenøst (i en blodåre) eller subkutant (under huden). Dynepo gives normalt subkutant til patienter, som ikke er i dialyse, hvor intravenøs adgang ikke er mulig. Hvis det gives subkutant, bør injektionsstedet skiftes ved hver indsprøjtning.

Din dosis af Dynepo vil blive bestemt og justeret af lægen, som vil tage særlige hensyn til dine behov.

Din læge skal holde dit hæmoglobinniveau inden for målområdet på 10 til 12 g/dl. Til tider kan dine individuelle hæmoglobinniveauer ligge under og over det anbefalede niveau. Imidlertid bør dit hæmoglobinniveau ikke overskride 12 g/dl. Du vil blive nøje overvåget for at sikre, at den laveste dosis Dynepo anvendes til passende kontrol af dine symptomer på anæmi.

Dynepo bør altid tages i nøje overensstemmelse med din læges instruktioner. Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på..

Den normale startdosis er 50 IE/kg 3 gange om ugen, hvis det gives intravenøst. Hvis det gives subkutant er startdosis 50 IE/kg 2 gange om ugen.

Din læge vil beslutte, hvilken vedligeholdelsesdosis du skal have for at holde dit hæmoglobinniveau inden for det ønskede område.

Hovedsageligt på grund af den tid, der skal til for at producere nye røde blodlegemer, kan der gå ca. 4 uger, før du mærker en bedring af din anæmi. Din læge vil sikkert ikke ændre din dosis mere end én gang om måneden.

Efter hver dosisjustering, vil du få taget hyppige blodprøver (en gang om ugen), indtil dit hæmoglobinniveau er på det ønskede niveau. Derefter bør dit hæmoglobinniveau kontrolleres regelmæssigt.

Som regel skal du behandles med Dynepo i lang tid.

Hvis du har taget for meget Dynepo

De doser, som Dynepo kan gives i, svinger meget. Hvis du ved et uheld tager for stor en dosis, skal du kontakte lægen. Det kan blive nødvendigt, at kontrollere dit blod.

Hvis du har glemt at tage Dynepo

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkeltdoser. Tag din næste dosis til den normale tid.

Hvis du holder op med at tage Dynepo

Hold ikke op med at tage Dynepo uden at tale om konsekvenserne med din læge eller apotek.

Hvordan du selv kan injicere Dynepo

Din læge kan eventuelt beslutte, at det vil være bedst for dig at injicere Dynepo selv. Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du selv foretager injektionen. du må ikke forsøge at foretage injektionen selv, hvis du ikke er blevet instrueret heri.

Se vejledningen til sidst i denne indlægsseddel, hvor du vil finde oplysninger om, hvordan du selv injicerer Dynepo.

4. BIVIRKNINGER

Som alle andre lægemidler kan Dynepo have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du oplyse din læge eller apotek herom.

De mest almindelige bivirkninger der er observeret (hos 1 % til 10 % af patienterne) i forbindelse med Dynepo er:

- en stigning i blodtrykket. Selv patienter med normalt blodtryk kan få kraftigt forhøjet blodtrykket, og patienter, som allerede har forhøjet blodtryk, kan opleve en forværring (Se afsnit 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dynepo).
- Hvis du er i hæmodialyse, vil du måske opleve, at dialyseslangerne tilstoppes, efterhånden som din anæmi forbedres (øget antal af de røde blodlegemer). For at undgå tilstopning er det ofte nødvendigt at øge dosis af den medicin, der nedsætter blodets evne til at størkne.

- Hovedpine.

Andre bivirkninger som forekommer mindre hyppigt (hos 0,1 % til 1 % af patienterne) kan være kløe, smerte, reaktioner på injektionsstedet (så som ømhed og blødning), influenzalignende symptomer, diarre, kvalme.

I sjældnen tilfælde (hos mindre end 1 ud af hver 1000 patienter) er der rapporteret om kramper.

Dynepo kan også være årsag til ændringer i dit blods sammensætning. Dette kan være forøgelse i antallet af røde blodlegemer og i antallet af trombocytter.

Der kan også forekomme ændringer i blodets kemi med stigning i kreatinin- og kaliumniveauer..

5. SÅDAN OPBEVARER DU DYNEPO

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Dynepo efter udløbsdatoen, der står på pakningen og på injektionssprøjtes etiket efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Uåbnede, fyldte sprøjter kan opbevares uden for køleskab, men ved under 25°C, i en enkelt periode på højst 5 dage. Perioden på 5 dage skal slutte før udløbsdatoen, der er angivet efter "EXP" på sprøjtes æske og etiket. Efter 5 dages opbevaring ved under 25°C skal de fyldte sprøjter kasseres.

Opløsningen er klar, farveløs og vandig uden synlige partikler. Bør ikke anvendes, hvis den er uklar eller har synlige partikler. Ryst ikke kanylen før anvendelse..

Injektionssprøjten skal kasseres efter brug.

Medicinen må ikke bortskaffes via spildevand eller husholdningsaffald. Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Dynepo indeholder

- Aktive stoffer: Epoetin delta, 0,5 ml opløsning indeholder 1.000 IE (internationale enheder) (2.000 IE/ml), 0,5 ml opløsning indeholder 2.000 IE (4.000 IE/ml), 0,3 ml opløsning indeholder 3.000 IE (10.000 IE/ml), 0,4 ml opløsning indeholder 4.000 IE (10.000 IE/ml), 0,5 ml opløsning indeholder 5.000 IE (10.000 IE/ml), 0,3 ml opløsning indeholder 6.000 IE (20.000 IE/ml), 0,4 ml opløsning indeholder 8.000 IE (20.000 IE/ml), eller 0,5 ml opløsning indeholder 10.000 IE (20.000 IE/ml) epoetin delta.
- Øvrige indholdsstoffer: Monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dibasisk natriumfosfat (heptahydrat), polysorbat 20, natriumklorid og vand til injektionsvæske.

Dynepo indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er reelt "natriumfrit".

Dynepos udseende og pakningsstørrelse

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Dosis af opløsningen er:

- 1.000 IE i 0,5 ml
- 2.000 IE i 0,5 ml
- 3.000 IE i 0,3 ml
- 4.000 IE i 0,4 ml
- 5.000 IE i 0,5 ml
- 6.000 IE i 0,3 ml
- 8.000 IE i 0,4 ml
- 10.000 IE i 0,5 ml

Fås i pakninger med 6 forfyldte injektionssprøjter.

Dynepo er en klar, farveløs og vandlignende opløsning til injektion, som indeholder epoetin delta.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for Dynepo er Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, United Kingdom

Fremstiller er Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Sverige.

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

Luxembourg/Luxemburg

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP,
Vereinigtes Königreich/Royaume-Uni
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**

France
Shire France S.A.
88, rue du Dome
92514 Boulogne-Billancourt Cedex
Tel.: +33 (1) 46 10 90 00

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/Tηλ/Σίμι/Puh: +44 1256 894 894

Deutschland

Shire Deutschland GmbH
Siegburger Str. 229b
50679 Köln
Tel.: + 49 221 802 500

Portugal

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
28008 Madrid, Espanha
Tel. : +34 91 550 06 91

España

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
28008 Madrid
Tel. : +34 91 550 06 91

Italia

Shire Italia S.p.A
Corso Italia, 29
50123 Firenze
Tel.: + 39 055 288860

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

Information om, hvordan du selv injicerer Dynepo

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan du kan give dig selv en injektion med Dynepo. Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give dig selv injektionen, medmindre du har modtaget særlig oplæring hos din læge eller sygeplejerske. Dynepo leveres med kanyleafskærmning for at beskytte dig, og din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du anvender den. Du bedes kontakte din læge eller sygeplejerske, hvis du er usikker mht. til at foretage injektionen, eller hvis du har spørgsmål.

Hvordan kan jeg selv injicere Dynepo?

Du skal give sig selv en injektion i vævet under huden, en såkaldt subkutan injektion. Din Dynepo-dosis kan variere afhængig af din vægt og din reaktion på behandlingen. Din læge eller sygeplejerske vil fortælle dig, hvor meget Dynepo, du har brug for, og hvor ofte den skal injiceres.

Nødvendigt udstyr

For at kunne udføre injektionen, skal du bruge:

- En ny, forfyldt injektionssprøjte med kanyleafskærmning med Dynepo.

Hvad du skal gøre, før du foretager en selvinjektion med Dynepo

1. Tag din forfyldte Dynepo-sprøjte ud af køleskabet.
2. Ryst ikke den forfyldte Dynepo-sprøjte.
3. Kontroller, at det er den korrekte dosis, som din læge har ordineret.
4. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den forfyldte injektionssprøjtes (EXP:). Må ikke anvendes efter udløbet af den sidste dag i den anførte måned.
5. Kontroller, hvordan Dynepo ser ud. Opløsningen skal være klar. Hvis den er uklar eller indeholder partikler, må du ikke anvende den.
6. For at opnå en mere behagelig injektion bør du lade den forfyldte injektionssprøjte stå i 30 minutter, så den kan nå op på stuetemperatur eller holde den forfyldte injektionssprøjte i hånden i et par minutter. Dynepo **må ikke** opvarmes på nogen anden måde (den må f.eks. ikke opvarmes i mikrobølgeovn eller i varmt vand).
7. Tag **ikke** afskærmningen af injektionssprøjten, før du er klar til at udføre injektionen.
8. **Vask hænderne grundigt.**

Find et behageligt, godt oplyst sted, og anbring den forfyldte injektionssprøjte med Dynepo inden for rækkevidde.

Hvordan du forbereder din Dynepo-injektion

Før du injicerer Dynepo, skal du gøre følgende:

1. Hold på siderne af injektionssprøjten og fjern forsigtigt plast-og gummi afskærmningen fra kanylen uden at dreje. Træk lige. Berør ikke kanylen og skub ikke til stemplet.
2. Du bemærker måske en lille luftboble i den forfyldte injektionssprøjte. Det er ikke nødvendigt at fjerne luftboblen før injektionen. Der sker ikke noget ved at injicere opløsningen med luftboblen.
3. Du kan nu anvende den forfyldte injektionssprøjte.

Hvor du skal give injektionen

De mest velegnede injektionssteder er:

- Øverst på lårene og
- Maveregionen, bortset fra området omkring navlen.

Skift injektionssted hver gang, så du ikke bliver øm i det pågældende område. Hvis en anden udfører injektionen, kan du også anvende bagsiden af dine arme.

Hvordan du giver injektionen

1. Rengør huden, og tag fat i den mellem tommel- og pegefinger uden at presse den.
2. Stik kanylen godt ind i huden, som din læge eller sygeplejerske har vist dig.
3. Træk let i stemplet for at kontrollere, at du ikke har stukket ind i et blodkar. Hvis der er blod i injektionssprøjten, skal du tage kanylen ud og stikke den ind et andet sted.
4. Skub stemplet ned langsomt og jævnt, mens du holder fast omkring sprøjtes cylinder, og idet du hele tiden holder fast i huden.
5. Sørg for kun at injicere den mængde, din læge eller sygeplejerske har anvist.
6. Efter injektion af væsken tages kanylen ud, og du kan give slip på huden.
7. Slip stemplet, og lad sprøjten bevæge sig ind i anordningen, indtil hele kanylen er dækket.
8. Brug kun hver injektionssprøjte til én injektion.

Husk

Hvis du har problemer, må du endelig bede din læge eller sygeplejerske om hjælp og rådgivning.

Bortskaffelse af brugte injektionssprøjter

Din Dynepo-injektionssprøjte er forsynet med kanyleafskærmning for at forhindre stikskader efter brug, så der gælder ingen særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse.