

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 1.000 IE pro 0,5 ml (2.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

Epoetin delta wird in menschlichen Zellen (HT-1080) durch Genaktivierungstechnologie hergestellt. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klar, farblos und von wässriger Konsistenz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dynepo ist zur Behandlung einer symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten angezeigt. Es kann bei dialysierten und bei nicht dialysierten Patienten angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dynepo ist von Ärzten einzuleiten, die über Erfahrungen bei der Behandlung einer Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz verfügen.

Die Dosierung von Dynepo muss individuell so angepasst werden, dass der Hämoglobinwert in einem Zielbereich zwischen 10 und 12 g/dl liegt.

Die Symptome und Folgeerscheinungen einer Anämie sind abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten sowie vom Gesamtbild der Erkrankung. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und Zustands jedes einzelnen Patienten ist daher erforderlich. Dynepo ist subkutan oder intravenös zu verabreichen, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, ist die subkutane Verabreichung vorzuziehen, um Punktionen peripherer Venen zu vermeiden.

Aufgrund der intraindivuellen Variabilitäten werden gelegentlich Hämoglobinwerte beobachtet, die vereinzelt über oder unter dem angestrebten Hämoglobinwert liegen. Die Schwankungen der Hämoglobinwerte sind über die Dosiseinstellung auszugleichen, wobei der Zielbereich von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu beachten ist. Ein konstanter Hämoglobinwert von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) ist zu vermeiden. Weitere Informationen zur optimalen Dosisanpassung für den Fall, dass der Hämoglobinwert auf über 12 g/dl (7,5 mmol/l) ansteigt, sind dem nachstehenden Abschnitt „Dosierung“ zu entnehmen.

Ein Anstieg des Hämoglobinwerts um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von vier Wochen ist zu vermeiden. Sollte dieser Fall dennoch eintreten, ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, damit Dynepo stets in der niedrigstmöglichen Dosierung verabreicht wird, mit der eine angemessene Behandlung der Anämiesymptome möglich ist

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 50 IE/kg dreimal pro Woche bei intravenöser Gabe bzw. 50 IE/kg zweimal pro Woche bei subkutaner Anwendung.

Möglicherweise ist die Anwendung von Erythropoetin in den ersten drei Monaten nach Beginn der Peritonealdialyse nicht erforderlich, da in diesem Zeitraum das Hämoglobin häufig ansteigt.

Vor einer Dosierungsanpassung sollte ausreichend lange gewartet werden, um das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung mit Dynepo bewerten zu können. Aufgrund der Zeit, die für die Neubildung von Erythrozyten benötigt wird, kann zwischen der Einstellung der Dosis (Einleitung, Erhöhung, Reduktion oder Abbruch) und einer signifikanten Änderung des Hämoglobinwertes ein Zeitraum von ungefähr 4 Wochen liegen. Daher sollte eine Dosisanpassung nicht öfter als einmal im Monat vorgenommen werden, außer es ist klinisch angezeigt.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend abgebrochen und dann mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden:

- Das Hämoglobin steigt auf ≥ 12 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um > 2 g/dl an.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % bis 50 % erhöht werden:

- Das Hämoglobin unterschreitet 10 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um $< 0,7$ g/dl an.

Art der Anwendung

Dynepo kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft kann das Präparat selbst subkutan verabreicht werden.

Die benötigte wöchentliche Dosis für Dynepo ist bei subkutaner Anwendung geringer als bei intravenöser Anwendung.

Für die subkutane Injektion sollte die gesamte Länge der Nadel lotrecht in eine Hautfalte eingeführt werden, die zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird, wobei die Hautfalte während der gesamten Injektion zu halten ist.

Fertigspritze nach einmaligem Gebrauch entsorgen.

Besondere Patientengruppen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Bei älteren Patienten sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie und Niereninsuffizienz sollte, soweit möglich, die Gesamt-Hämoglobinkonzentration zwischen 7 und 9 g/dl gehalten werden.

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

Aufgrund begrenzter Erfahrung kann die Wirksamkeit und Sicherheit von Dynepo für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht beurteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz soll die Erhaltungskonzentration von Hämoglobin den in Abschnitt 4.2 empfohlenen Höchstwert der Hämoglobinzielkonzentration nicht überschreiten.

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet, wenn Erythropoese-stimulierende Mittel (ESAs) für die Erreichung eines Hämoglobin-Zielwertes von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) verabreicht wurden.

Kontrollierte klinische Studien haben keine signifikanten Vorteile einer Verabreichung von Epoetinen gezeigt, wenn die Hämoglobinkonzentration einen Wert überschreitet, der zur Kontrolle der Anämiesymptome und zur Vermeidung von Bluttransfusionen erforderlich ist.

Hypertonie

Die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden unter Hypertonie. Bei mit Dynepo behandelten Patienten kann es zu einer Blutdruckerhöhung oder einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Hypertonie kommen.

Daher ist bei Patienten, die mit Dynepo behandelt werden, auf eine engmaschige Überwachung und Kontrolle des Blutdrucks zu achten. Adäquate Blutdruckkontrollen sind vor Beginn und während der Therapie erforderlich, um akute Komplikationen wie hypertensive Enzephalopathien und in diesem Zusammenhang auftretende Komplikationen (Krampanfälle, Schlaganfall) zu vermeiden. Treten solche Reaktionen auf, ist eine umgehende ärztliche Behandlung und intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Auf plötzlich auftretende, heftige, migräneartige Kopfschmerzen als mögliches Warnsignal sollte besonders geachtet werden.

Blutdruckerhöhungen können eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln oder eine Dosiserhöhung einer bereits bestehenden antihypertensiven Medikation notwendig machen. Zusätzlich ist eine Dosisreduzierung von Dynepo in Erwägung zu ziehen. Bleiben die Blutdruckwerte weiterhin erhöht, kann eine vorübergehende Unterbrechung der Dynepo-Therapie erforderlich sein. Bei ausreichender Hypertoniekontrolle durch eine intensiviertere Hypertonietherapie, sollte die Dynepo-Therapie mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Eisen-Bestimmung

Während der Dynepo-Therapie kann sich ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel entwickeln. Dies ist der häufigste Grund für ein unzureichendes Ansprechen auf eine Erythropoetin -Therapie. Daher sollte vor und während einer Dynepo-Therapie der Eisenspeicher des Patienten, einschließlich der Transferrin-Sättigung und des Serum-Ferritins, bestimmt werden. Die Transferrin-Sättigung sollte mindestens 20% und der Ferritinwert mindestens 100 ng/ml betragen. Wenn die Transferrin-Sättigung unter 20% oder das Ferritin unter 100 ng/ml fallen, sollte Eisen verabreicht werden. Nahezu alle Patienten benötigen zusätzliches Eisen, um eine adäquat hohe Transferrin-Sättigung und Ferritin-Konzentration zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten, die zur Unterstützung der durch Dynepo stimulierten Erythrozytenbildung erforderlich sind.

Patienten, deren Anämie Epoetin-resistent oder mit 20.000 IE/Woche unzureichend behandelbar ist, müssen untersucht und zu einem Hämatologen überwiesen werden.

Patienten mit ausreichendem Eisenspeicher und unzureichendem Ansprechen auf die Dynepo-Therapie sollten auf folgende Begleiterkrankungen untersucht und gegebenenfalls behandelt werden:

Infektion/Entzündung

Okkultes Blutverlust

Hyperparathyroidismus/Ostitis fibrosa cystica

Aluminium-Intoxikation

Hämoglobinopathien wie Thalassämie oder Sichelzellanämie

Vitaminmangel, z.B. Folsäure- oder Vitamin B12-Mangel

Hämolyse

Maligne Erkrankungen, einschließlich multiples Myelom und myelodysplastisches Syndrom

Fehlernährung

Labor-Kontrollen

Es wird empfohlen, regelmäßig ein komplettes Blutbild zu erstellen und Thrombozytenzählungen durchzuführen.

Der Hämoglobin-Spiegel sollte einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im angestrebten Zielbereich stabilisiert hat und die Erhaltungsdosis festgelegt ist. Nach jeder Dosisanpassung sollte der Hämoglobinwert ebenfalls einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im Zielbereich stabilisiert hat. Danach sollte der Hämoglobinwert in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Blutchemische Werte, einschließlich Serum-Kreatinin und –Kalium, sollten während der Dynepo-Therapie regelmäßig überprüft werden.

Sonstiges

Es empfiehlt sich, die erste Dosis unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen, da unter Erythropoetin anaphylaktoide Reaktionen auftreten können, obwohl dies bei Dynepo nicht beobachtet wurde.

Bei nephrosklerotischen Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, ist die Anwendung von Dynepo individuell abzuwägen, da die Möglichkeit einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Während der Hämodialyse können Patienten unter Dynepo-Behandlung eine vermehrte Anwendung von Antikoagulanzen benötigen, um einem Verschluss des arterio-venösen Shunts vorzubeugen.

Die missbräuchliche Anwendung von Dynepo bei Gesunden kann zu einer übermäßigen Erhöhung des Hämoglobins und des Hämatokrits führen. Dies kann zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen wurde über keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln während der Behandlung mit Dynepo berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Tierexperimentelle Studien sind unzureichend bezüglich der Auswirkungen auf die Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Bei der Verschreibung des Präparats ist bei Schwangeren Vorsicht geboten. Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft notwendig sein, sollte bei der Mutter eine begleitende Eisensubstitution in Betracht gezogen werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Dynepo in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneistoffe in die Muttermilch übergehen, ist Vorsicht bei der Anwendung von Dynepo bei stillenden Frauen geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dynepo hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 10% der Patienten kann mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gerechnet werden. Am häufigsten sind Bluthochdruck, Shunt-Thrombosen und Kopfschmerzen. Klinische Erfahrungen mit Epoetinen zeigen, dass das Risiko der Hypertonie und einer Thrombose durch eine Anpassung des Hämoglobinwertes auf 10 bis 12 g/dl reduziert werden kann.

Die Häufigkeiten von unerwünschten Nebenwirkungen während einer Dynepo-Therapie werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<u>Körpersystem</u>	<u>Häufig</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Gelegentlich</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Selten</u> <u>(>1/10.000,</u> <u><1/1.000)</u>
Störungen des Blutes und des Lymphsystems		Polyzythämie Thrombozytose	
Störungen des Nervensystems:	Kopfschmerzen		Konvulsionen
Funktionsstörungen der Gefäße:	Hypertonie		
Gastrointestinale Beschwerden:		Durchfall Übelkeit	
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:		Pruritus	
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	Gefäßzugangsbezogene Thrombosen	Schmerzen Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerz, Blutung) Grippe-ähnliche Symptome	

Erhöhungen blutchemischer Werte, einschließlich Kreatinin und Kalium, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Die Maximaldosis von Epoetin delta, die unbedenklich als Einzeldosis oder in mehrfachen Dosen angewendet werden kann, wurde nicht bestimmt.

Die Behandlung kann zu einer Polyzythämie führen, wenn der Hämoglobin-/Hämatokritwert nicht sorgfältig überprüft und die Dosis nicht entsprechend angepasst wird. Falls der empfohlene Zielbereich überschritten wird, sollte die Behandlung mit Epoetin delta solange unterbrochen werden, bis der Hämoglobin-/Hämatokritwert wieder im empfohlenen Zielbereich liegt. Die Behandlung mit Epoetin delta kann dann mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine schwere Polyzythämie auf, sind konventionelle Methoden (Phlebotomie) zur Senkung des Hämoglobin-Spiegels zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika; ATC-Code: B03XA.

Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments stimuliert. Es wirkt als mitoseanregender Faktor und Differenzierungshormon.

Die biologische Wirksamkeit von Erythropoetin nach intravenöser und subkutaner Anwendung wurde anhand von verschiedenen Tiermodellen *in vivo* (Ratten und Hunde) nachgewiesen. Nach einer Gabe

von Epoetin delta steigen die Hb-Werte und die Zahl der Erythrozyten bzw. der Reticulozyten sowie die ⁵⁹Fe-Einbaurate an.

Bezogen auf die klinische Wirkung ergaben sich in den klinischen Studien keine Hinweise auf die Bildung neutralisierender Antikörper gegen Epoetin delta beim Menschen.

Wird die Anwendung gestoppt, so werden die Ausgangswerte der erythropoetischen Parameter innerhalb einer Erholungsphase von 1-3 Monaten erreicht. Die subkutane Anwendung hatte eine ähnliche Wirkung auf die erythropoetische Stimulation wie die intravenöse Anwendung.

Patienten mit Tumorerkrankungen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Erythropoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In fünf kontrollierten Studien mit Epoetin alfa und beta sowie mit Darbepoetin alfa, an denen insgesamt 2.833 Patienten teilnahmen, wurde die Wirkung auf das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser Studien waren doppelblinde, placebokontrollierte Studien, die fünfte war eine Studie mit offenem Design. In zwei Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Hämoglobin-Zielkonzentration lag in diesen beiden Studien bei > 13 g/dl, in den anderen drei Studien bei 12 bis 14 g/dl. In der offenen Studie ergaben sich keine Unterschiede in der Überlebensrate von Patienten, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin oder in der Kontrollgruppe behandelt wurden. In den vier placebokontrollierten Studien lag die Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollgruppen. Diese Studien zeigten bei Patienten mit Anämie im Zusammenhang mit verschiedenen häufig auftretenden Tumorerkrankungen nach Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin durchgängig eine ungeklärte, statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu den Patienten in den Kontrollgruppen. Das Gesamtüberleben in den Studien konnte nicht hinreichend durch die Unterschiede in der Inzidenz von Thrombosen und damit verbundenen Komplikationen zwischen Patienten mit rekombinantem humanem Erythropoetin und Patienten in der Kontrollgruppe erklärt werden.

Desweiteren wurde ein systematischer Review unter Einbeziehung von mehr als 9.000 Tumorpatienten aus 57 klinischen Studien vorgenommen. Eine Metaanalyse der Gesamtüberlebensdaten zeigte einen Hazard Ratio-Punktschätzer von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppen (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten). Bei Patienten unter rekombinantem humanem Erythropoetin wurde ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 Studien und 6.769 Patienten) gezeigt. Es liegen daher übereinstimmende Hinweise dafür vor, dass Patienten mit Tumorerkrankungen unter der Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin bedeutsame Schäden erleiden können. Es ist unklar, inwieweit diese Ergebnisse auf Tumorpatienten unter Chemotherapie anwendbar sind, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin behandelt werden, um Hämoglobinkonzentrationen < 13 g/dl zu erreichen, da nur wenige Patienten mit diesen Merkmalen in die Datenauswertung einbezogen wurden. Überlebensrate und Tumorprogression wurden bei Tumorpatienten mit Anämie, die mit Dynepo im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz behandelt wurden, nicht untersucht. Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der oben genannten klinischen Studien für diese Patientenpopulation gelten, insbesondere im Hinblick darauf, dass die verwendeten Dosen in der renalen Indikation niedriger sind, als in der onkologischen Indikation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Anwendung von Epoetin delta wurde die Pharmakokinetik von Erythropoetin sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Das Verteilungsvolumen ist nach i.v. Anwendung fast so groß wie das Gesamtblutvolumen und liegt zwischen 0,063 und 0,097 l/kg. Bei Patienten liegt die Eliminations-Halbwertszeit zwischen 4,7 und 13,2 Stunden. Bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit um ca. 50% kürzer. Nach Gabe von

50 IE/kg bis 300 IE/kg sind noch bis zu 24 Stunden nach der Anwendung messbare Erythropoetin-Konzentrationen im Serum nachweisbar. Bei Patienten, die intravenöse Dosen von 50 IE/kg bis 300 IE/kg erhielten, steigt die Erythropoetin-Exposition nach Gabe von Epoetin delta proportional an. Nach wiederholter, dreimal wöchentlicher i.v.-Anwendung wurde keine Akkumulation von Epoetin delta beobachtet.

Bei subkutaner Anwendung treten maximale Serumkonzentrationen von Epoetin delta zwischen 8 und 36 Stunden nach der Injektion auf. Im Vergleich zur i.v.-Gabe ist die Halbwertszeit von subkutan angewendetem Epoetin delta verlängert und beträgt bei Patienten zwischen 27 und 33 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von subkutan angewendetem Epoetin delta liegt zwischen 26 und 36%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien, die mit Dynepo und Epoetin alfa an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, zeigten keine teratogene Wirkung, wiesen aber auf klassenspezifische reversible Wirkungen auf das Wachstum und die Hämatopoese bei den Nachkommen hin. In nichtklinischen Studien wurden Wirkungen nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über der maximalen Exposition beim Menschen liegend erachtet werden, was auf geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat, Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat, Heptahydrat
Polysorbat 20
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Spritzen im Umkarton lagern, um sie vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Fertigspritzen können über einen Einzelzeitraum von maximal 5 Tagen ungekühlt, aber unter 25°C gelagert werden. Das revidierte Verfalldatum für die Lagerung bei unter 25°C darf das entsprechend der 24-monatigen Haltbarkeit festgelegte Verfalldatum nicht überschreiten. Nach Ablauf der 5-tägigen Lagerung bei unter 25°C müssen die Fertigspritzen entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen aus Glas Typ I mit Bromobutyl-Kautschukstopfen, einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel mit starrem Nadelschutz aus Naturkautschuk und Polystyrol, einer Polystyrol-Kolbenstange und einem Nadelsicherheitsschutz. Erhältlich sind Packungen mit 6 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Bei subkutaner Gabe ist die Injektionsstelle bei jeder Anwendung zu wechseln.

Überprüfen Sie die Fertigspritze vor der Anwendung. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar, farblos, frei von Schwebeteilchen und von wässriger Konsistenz ist. Fertigspritze nicht schütteln. Längeres kräftiges Schütteln kann zur Denaturierung des arzneilich wirksamen Bestandteils führen.

Die Spritze ist bereits mit einem Nadelsicherheitsschutz versehen, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Betrieb der Spritze und die Spritze kann in der Vorrichtung gedreht werden. Nach Verabreichung der Injektion bedeckt der Nadelsicherheitsschutz die Nadel, wenn der Kolben freigegeben wird. Lassen Sie die Spritze hochfahren, bis die gesamte Nadel geschützt ist.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/001

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 18.03.2002
Datum der letzten Verlängerung: 18.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Detaillierte Produktinformationen finden Sie auf der Web-Seite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter <http://www.ema.europa.eu/>.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 2.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 2.000 IE pro 0,5 ml (4.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

Epoetin delta wird in menschlichen Zellen (HT-1080) durch Genaktivierungstechnologie hergestellt. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klar, farblos und von wässriger Konsistenz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dynepo ist zur Behandlung einer symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten angezeigt. Es kann bei dialysierten und bei nicht dialysierten Patienten angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dynepo ist von Ärzten einzuleiten, die über Erfahrungen bei der Behandlung einer Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz verfügen.

Die Dosierung von Dynepo muss individuell so angepasst werden, dass der Hämoglobinwert in einem Zielbereich zwischen 10 und 12 g/dl liegt.

Die Symptome und Folgeerscheinungen einer Anämie sind abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten sowie vom Gesamtbild der Erkrankung. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und Zustands jedes einzelnen Patienten ist daher erforderlich. Dynepo ist subkutan oder intravenös zu verabreichen, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, ist die subkutane Verabreichung vorzuziehen, um Punktionen peripherer Venen zu vermeiden.

Aufgrund der intraindividuellen Variabilitäten werden gelegentlich Hämoglobinwerte beobachtet, die vereinzelt über oder unter dem angestrebten Hämoglobinwert liegen. Die Schwankungen der Hämoglobinwerte sind über die Dosiseinstellung auszugleichen, wobei der Zielbereich von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu beachten ist. Ein konstanter Hämoglobinwert von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) ist zu vermeiden. Weitere Informationen zur optimalen Dosisanpassung für den Fall, dass der Hämoglobinwert auf über 12 g/dl (7,5 mmol/l) ansteigt, sind dem nachstehenden Abschnitt „Dosierung“ zu entnehmen.

Ein Anstieg des Hämoglobinwerts um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von vier Wochen ist zu vermeiden. Sollte dieser Fall dennoch eintreten, ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, damit Dynepo stets in der niedrigstmöglichen Dosierung verabreicht wird, mit der eine angemessene Behandlung der Anämiesymptome möglich ist

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 50 IE/kg dreimal pro Woche bei intravenöser Gabe bzw. 50 IE/kg zweimal pro Woche bei subkutaner Anwendung.

Möglicherweise ist die Anwendung von Erythropoetin in den ersten drei Monaten nach Beginn der Peritonealdialyse nicht erforderlich, da in diesem Zeitraum das Hämoglobin häufig ansteigt.

Vor einer Dosierungsanpassung sollte ausreichend lange gewartet werden, um das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung mit Dynepo bewerten zu können. Aufgrund der Zeit, die für die Neubildung von Erythrozyten benötigt wird, kann zwischen der Einstellung der Dosis (Einleitung, Erhöhung, Reduktion oder Abbruch) und einer signifikanten Änderung des Hämoglobinwertes ein Zeitraum von ungefähr 4 Wochen liegen. Daher sollte eine Dosisanpassung nicht öfter als einmal im Monat vorgenommen werden, außer es ist klinisch angezeigt.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend abgebrochen und dann mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden:

- Das Hämoglobin steigt auf ≥ 12 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um > 2 g/dl an.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % bis 50 % erhöht werden:

- Das Hämoglobin unterschreitet 10 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um $< 0,7$ g/dl an.

Art der Anwendung

Dynepo kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft kann das Präparat selbst subkutan verabreicht werden.

Die benötigte wöchentliche Dosis für Dynepo ist bei subkutaner Anwendung geringer als bei intravenöser Anwendung.

Für die subkutane Injektion sollte die gesamte Länge der Nadel lotrecht in eine Hautfalte eingeführt werden, die zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird, wobei die Hautfalte während der gesamten Injektion zu halten ist.

Fertigspritze nach einmaligem Gebrauch entsorgen.

Besondere Patientengruppen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Bei älteren Patienten sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie und Niereninsuffizienz sollte, soweit möglich, die Gesamt-Hämoglobinkonzentration zwischen 7 und 9 g/dl gehalten werden.

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

Aufgrund begrenzter Erfahrung kann die Wirksamkeit und Sicherheit von Dynepo für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht beurteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz soll die Erhaltungskonzentration von Hämoglobin den in Abschnitt 4.2 empfohlenen Höchstwert der Hämoglobinzielkonzentration nicht überschreiten.

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet, wenn Erythropoese-stimulierende Mittel (ESAs) für die Erreichung eines Hämoglobin-Zielwertes von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) verabreicht wurden.

Kontrollierte klinische Studien haben keine signifikanten Vorteile einer Verabreichung von Epoetinen gezeigt, wenn die Hämoglobinkonzentration einen Wert überschreitet, der zur Kontrolle der Anämiesymptome und zur Vermeidung von Bluttransfusionen erforderlich ist.

Hypertonie

Die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden unter Hypertonie. Bei mit Dynepo behandelten Patienten kann es zu einer Blutdruckerhöhung oder einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Hypertonie kommen.

Daher ist bei Patienten, die mit Dynepo behandelt werden, auf eine engmaschige Überwachung und Kontrolle des Blutdrucks zu achten. Adäquate Blutdruckkontrollen sind vor Beginn und während der Therapie erforderlich, um akute Komplikationen wie hypertensive Enzephalopathien und in diesem Zusammenhang auftretende Komplikationen (Krampanfälle, Schlaganfall) zu vermeiden. Treten solche Reaktionen auf, ist eine umgehende ärztliche Behandlung und intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Auf plötzlich auftretende, heftige, migräneartige Kopfschmerzen als mögliches Warnsignal sollte besonders geachtet werden.

Blutdruckerhöhungen können eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln oder eine Dosiserhöhung einer bereits bestehenden antihypertensiven Medikation notwendig machen. Zusätzlich ist eine Dosisreduzierung von Dynepo in Erwägung zu ziehen. Bleiben die Blutdruckwerte weiterhin erhöht, kann eine vorübergehende Unterbrechung der Dynepo-Therapie erforderlich sein. Bei ausreichender Hypertoniekontrolle durch eine intensiviertere Hypertonietherapie, sollte die Dynepo-Therapie mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Eisen-Bestimmung

Während der Dynepo-Therapie kann sich ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel entwickeln. Dies ist der häufigste Grund für ein unzureichendes Ansprechen auf eine Erythropoetin -Therapie. Daher sollte vor und während einer Dynepo-Therapie der Eisenspeicher des Patienten, einschließlich der Transferrin-Sättigung und des Serum-Ferritins, bestimmt werden. Die Transferrin-Sättigung sollte mindestens 20% und der Ferritinwert mindestens 100 ng/ml betragen. Wenn die Transferrin-Sättigung unter 20% oder das Ferritin unter 100 ng/ml fallen, sollte Eisen verabreicht werden. Nahezu alle Patienten benötigen zusätzliches Eisen, um eine adäquat hohe Transferrin-Sättigung und Ferritin-Konzentration zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten, die zur Unterstützung der durch Dynepo stimulierten Erythrozytenbildung erforderlich sind.

Patienten, deren Anämie Epoetin-resistent oder mit 20.000 IE/Woche unzureichend behandelbar ist, müssen untersucht und zu einem Hämatologen überwiesen werden.

Patienten mit ausreichendem Eisenspeicher und unzureichendem Ansprechen auf die Dynepo-Therapie sollten auf folgende Begleiterkrankungen untersucht und gegebenenfalls behandelt werden:

- Infektion/Entzündung
- Okkultes Blutverlust
- Hyperparathyroidismus/Ostitis fibrosa cystica
- Aluminium-Intoxikation
- Hämoglobinopathien wie Thalassämie oder Sichelzellanämie
- Vitaminmangel, z.B. Folsäure- oder Vitamin B12-Mangel
- Hämolyse
- Maligne Erkrankungen, einschließlich multiples Myelom und myelodysplastisches Syndrom
- Fehlernährung

Labor-Kontrollen

Es wird empfohlen, regelmäßig ein komplettes Blutbild zu erstellen und Thrombozytenzählungen durchzuführen.

Der Hämoglobin-Spiegel sollte einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im angestrebten Zielbereich stabilisiert hat und die Erhaltungsdosis festgelegt ist. Nach jeder Dosisanpassung sollte der Hämoglobinwert ebenfalls einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im Zielbereich stabilisiert hat. Danach sollte der Hämoglobinwert in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Blutchemische Werte, einschließlich Serum-Kreatinin und –Kalium, sollten während der Dynepo-Therapie regelmäßig überprüft werden.

Sonstiges

Es empfiehlt sich, die erste Dosis unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen, da unter Erythropoetin anaphylaktoide Reaktionen auftreten können, obwohl dies bei Dynepo nicht beobachtet wurde.

Bei nephrosklerotischen Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, ist die Anwendung von Dynepo individuell abzuwägen, da die Möglichkeit einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Während der Hämodialyse können Patienten unter Dynepo-Behandlung eine vermehrte Anwendung von Antikoagulanzen benötigen, um einem Verschluss des arterio-venösen Shunts vorzubeugen.

Die missbräuchliche Anwendung von Dynepo bei Gesunden kann zu einer übermäßigen Erhöhung des Hämoglobins und des Hämatokrits führen. Dies kann zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen wurde über keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln während der Behandlung mit Dynepo berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Tierexperimentelle Studien sind unzureichend bezüglich der Auswirkungen auf die Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Bei der Verschreibung des Präparats ist bei Schwangeren Vorsicht geboten. Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft notwendig sein, sollte bei der Mutter eine begleitende Eisensubstitution in Betracht gezogen werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Dynepo in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneistoffe in die Muttermilch übergehen, ist Vorsicht bei der Anwendung von Dynepo bei stillenden Frauen geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dynepo hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 10% der Patienten kann mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gerechnet werden. Am häufigsten sind Bluthochdruck, Shunt-Thrombosen und Kopfschmerzen. Klinische Erfahrungen mit Epoetinen zeigen, dass das Risiko der Hypertonie und einer Thrombose durch eine Anpassung des Hämoglobinwertes auf 10 bis 12 g/dl reduziert werden kann.

Die Häufigkeiten von unerwünschten Nebenwirkungen während einer Dynepo-Therapie werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<u>Körpersystem</u>	<u>Häufig</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Gelegentlich</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Selten</u> <u>(>1/10.000,</u> <u><1/1.000)</u>
Störungen des Blutes und des Lymphsystems		Polyzythämie Thrombozytose	
Störungen des Nervensystems:	Kopfschmerzen		Konvulsionen
Funktionsstörungen der Gefäße:	Hypertonie		
Gastrointestinale Beschwerden:		Durchfall Übelkeit	
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:		Pruritus	
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	Gefäßzugangsbezogene Thrombosen	Schmerzen Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerz, Blutung) Grippe-ähnliche Symptome	

Erhöhungen blutchemischer Werte, einschließlich Kreatinin und Kalium, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Die Maximaldosis von Epoetin delta, die unbedenklich als Einzeldosis oder in mehrfachen Dosen angewendet werden kann, wurde nicht bestimmt.

Die Behandlung kann zu einer Polyzythämie führen, wenn der Hämoglobin-/Hämatokritwert nicht sorgfältig überprüft und die Dosis nicht entsprechend angepasst wird. Falls der empfohlene Zielbereich überschritten wird, sollte die Behandlung mit Epoetin delta solange unterbrochen werden, bis der Hämoglobin-/Hämatokritwert wieder im empfohlenen Zielbereich liegt. Die Behandlung mit Epoetin delta kann dann mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine schwere Polyzythämie auf, sind konventionelle Methoden (Phlebotomie) zur Senkung des Hämoglobin-Spiegels zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika; ATC-Code: B03XA.

Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments stimuliert. Es wirkt als mitoseanregender Faktor und Differenzierungshormon.

Die biologische Wirksamkeit von Erythropoetin nach intravenöser und subkutaner Anwendung wurde anhand von verschiedenen Tiermodellen *in vivo* (Ratten und Hunde) nachgewiesen. Nach einer Gabe

von Epoetin delta steigen die Hb-Werte und die Zahl der Erythrozyten bzw. der Reticulozyten sowie die ⁵⁹Fe-Einbaurate an.

Bezogen auf die klinische Wirkung ergaben sich in den klinischen Studien keine Hinweise auf die Bildung neutralisierender Antikörper gegen Epoetin delta beim Menschen.

Wird die Anwendung gestoppt, so werden die Ausgangswerte der erythropoetischen Parameter innerhalb einer Erholungsphase von 1-3 Monaten erreicht. Die subkutane Anwendung hatte eine ähnliche Wirkung auf die erythropoetische Stimulation wie die intravenöse Anwendung.

Patienten mit Tumorerkrankungen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Erythropoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In fünf kontrollierten Studien mit Epoetin alfa und beta sowie mit Darbepoetin alfa, an denen insgesamt 2.833 Patienten teilnahmen, wurde die Wirkung auf das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser Studien waren doppelblinde, placebokontrollierte Studien, die fünfte war eine Studie mit offenem Design. In zwei Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Hämoglobin-Zielkonzentration lag in diesen beiden Studien bei > 13 g/dl, in den anderen drei Studien bei 12 bis 14 g/dl. In der offenen Studie ergaben sich keine Unterschiede in der Überlebensrate von Patienten, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin oder in der Kontrollgruppe behandelt wurden. In den vier placebokontrollierten Studien lag die Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollgruppen. Diese Studien zeigten bei Patienten mit Anämie im Zusammenhang mit verschiedenen häufig auftretenden Tumorerkrankungen nach Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin durchgängig eine ungeklärte, statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu den Patienten in den Kontrollgruppen. Das Gesamtüberleben in den Studien konnte nicht hinreichend durch die Unterschiede in der Inzidenz von Thrombosen und damit verbundenen Komplikationen zwischen Patienten mit rekombinantem humanem Erythropoetin und Patienten in der Kontrollgruppe erklärt werden.

Desweiteren wurde ein systematischer Review unter Einbeziehung von mehr als 9.000 Tumorpatienten aus 57 klinischen Studien vorgenommen. Eine Metaanalyse der Gesamtüberlebensdaten zeigte einen Hazard Ratio-Punktschätzer von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppen (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten). Bei Patienten unter rekombinantem humanem Erythropoetin wurde ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 Studien und 6.769 Patienten) gezeigt. Es liegen daher übereinstimmende Hinweise dafür vor, dass Patienten mit Tumorerkrankungen unter der Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin bedeutsame Schäden erleiden können. Es ist unklar, inwieweit diese Ergebnisse auf Tumorpatienten unter Chemotherapie anwendbar sind, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin behandelt werden, um Hämoglobinkonzentrationen < 13 g/dl zu erreichen, da nur wenige Patienten mit diesen Merkmalen in die Datenauswertung einbezogen wurden. Überlebensrate und Tumorprogression wurden bei Tumorpatienten mit Anämie, die mit Dynepo im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz behandelt wurden, nicht untersucht. Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der oben genannten klinischen Studien für diese Patientenpopulation gelten, insbesondere im Hinblick darauf, dass die verwendeten Dosen in der renalen Indikation niedriger sind, als in der onkologischen Indikation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Anwendung von Epoetin delta wurde die Pharmakokinetik von Erythropoetin sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Das Verteilungsvolumen ist nach i.v. Anwendung fast so groß wie das Gesamtblutvolumen und liegt zwischen 0,063 und 0,097 l/kg. Bei Patienten liegt die Eliminations-Halbwertszeit zwischen 4,7 und 13,2 Stunden. Bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit um ca. 50% kürzer. Nach Gabe von

50 IE/kg bis 300 IE/kg sind noch bis zu 24 Stunden nach der Anwendung messbare Erythropoetin-Konzentrationen im Serum nachweisbar. Bei Patienten, die intravenöse Dosen von 50 IE/kg bis 300 IE/kg erhielten, steigt die Erythropoetin-Exposition nach Gabe von Epoetin delta proportional an. Nach wiederholter, dreimal wöchentlicher i.v.-Anwendung wurde keine Akkumulation von Epoetin delta beobachtet.

Bei subkutaner Anwendung treten maximale Serumkonzentrationen von Epoetin delta zwischen 8 und 36 Stunden nach der Injektion auf. Im Vergleich zur i.v.-Gabe ist die Halbwertszeit von subkutan angewendetem Epoetin delta verlängert und beträgt bei Patienten zwischen 27 und 33 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von subkutan angewendetem Epoetin delta liegt zwischen 26 und 36%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien, die mit Dynepo und Epoetin alfa an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, zeigten keine teratogene Wirkung, wiesen aber auf klassenspezifische reversible Wirkungen auf das Wachstum und die Hämatopoese bei den Nachkommen hin. In nichtklinischen Studien wurden Wirkungen nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über der maximalen Exposition beim Menschen liegend erachtet werden, was auf geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat, Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat, Heptahydrat
Polysorbat 20
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Spritzen im Umkarton lagern, um sie vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Fertigspritzen können über einen Einzelzeitraum von maximal 5 Tagen ungekühlt, aber unter 25°C gelagert werden. Das revidierte Verfalldatum für die Lagerung bei unter 25°C darf das entsprechend der 24-monatigen Haltbarkeit festgelegte Verfalldatum nicht überschreiten. Nach Ablauf der 5-tägigen Lagerung bei unter 25°C müssen die Fertigspritzen entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen aus Glas Typ I mit Bromobutyl-Kautschukstopfen, einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel mit starrem Nadelschutz aus Naturkautschuk und Polystyrol, einer Polystyrol-Kolbenstange und einem Nadelsicherheitsschutz. Erhältlich sind Packungen mit 6 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Bei subkutaner Gabe ist die Injektionsstelle bei jeder Anwendung zu wechseln.

Überprüfen Sie die Fertigspritze vor der Anwendung. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar, farblos, frei von Schwebeteilchen und von wässriger Konsistenz ist. Fertigspritze nicht schütteln. Längeres kräftiges Schütteln kann zur Denaturierung des arzneilich wirksamen Bestandteils führen.

Die Spritze ist bereits mit einem Nadelsicherheitsschutz versehen, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Betrieb der Spritze und die Spritze kann in der Vorrichtung gedreht werden. Nach Verabreichung der Injektion bedeckt der Nadelsicherheitsschutz die Nadel, wenn der Kolben freigegeben wird. Lassen Sie die Spritze hochfahren, bis die gesamte Nadel geschützt ist.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/002

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 18.03.2002
Datum der letzten Verlängerung: 18.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Detaillierte Produktinformationen finden Sie auf der Web-Seite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter <http://www.ema.europa.eu/>.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 3.000 IE/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 3.000 IE pro 0,3 ml (10.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

Epoetin delta wird in menschlichen Zellen (HT-1080) durch Genaktivierungstechnologie hergestellt. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klar, farblos und von wässriger Konsistenz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dynepo ist zur Behandlung einer symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten angezeigt. Es kann bei dialysierten und bei nicht dialysierten Patienten angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dynepo ist von Ärzten einzuleiten, die über Erfahrungen bei der Behandlung einer Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz verfügen.

Die Dosierung von Dynepo muss individuell so angepasst werden, dass der Hämoglobinwert in einem Zielbereich zwischen 10 und 12 g/dl liegt.

Die Symptome und Folgeerscheinungen einer Anämie sind abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten sowie vom Gesamtbild der Erkrankung. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und Zustands jedes einzelnen Patienten ist daher erforderlich. Dynepo ist subkutan oder intravenös zu verabreichen, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, ist die subkutane Verabreichung vorzuziehen, um Punktionen peripherer Venen zu vermeiden.

Aufgrund der intraindividuellen Variabilitäten werden gelegentlich Hämoglobinwerte beobachtet, die vereinzelt über oder unter dem angestrebten Hämoglobinwert liegen. Die Schwankungen der Hämoglobinwerte sind über die Dosiseinstellung auszugleichen, wobei der Zielbereich von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu beachten ist. Ein konstanter Hämoglobinwert von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) ist zu vermeiden. Weitere Informationen zur optimalen Dosisanpassung für den Fall, dass der Hämoglobinwert auf über 12 g/dl (7,5 mmol/l) ansteigt, sind dem nachstehenden Abschnitt „Dosierung“ zu entnehmen.

Ein Anstieg des Hämoglobinwerts um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von vier Wochen ist zu vermeiden. Sollte dieser Fall dennoch eintreten, ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, damit Dynepo stets in der niedrigstmöglichen Dosierung verabreicht wird, mit der eine angemessene Behandlung der Anämiesymptome möglich ist

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 50 IE/kg dreimal pro Woche bei intravenöser Gabe bzw. 50 IE/kg zweimal pro Woche bei subkutaner Anwendung.

Möglicherweise ist die Anwendung von Erythropoetin in den ersten drei Monaten nach Beginn der Peritonealdialyse nicht erforderlich, da in diesem Zeitraum das Hämoglobin häufig ansteigt.

Vor einer Dosierungsanpassung sollte ausreichend lange gewartet werden, um das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung mit Dynepo bewerten zu können. Aufgrund der Zeit, die für die Neubildung von Erythrozyten benötigt wird, kann zwischen der Einstellung der Dosis (Einleitung, Erhöhung, Reduktion oder Abbruch) und einer signifikanten Änderung des Hämoglobinwertes ein Zeitraum von ungefähr 4 Wochen liegen. Daher sollte eine Dosisanpassung nicht öfter als einmal im Monat vorgenommen werden, außer es ist klinisch angezeigt.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend abgebrochen und dann mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden:

- Das Hämoglobin steigt auf ≥ 12 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um > 2 g/dl an.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % bis 50 % erhöht werden:

- Das Hämoglobin unterschreitet 10 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um $< 0,7$ g/dl an.

Art der Anwendung

Dynepo kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft kann das Präparat selbst subkutan verabreicht werden.

Die benötigte wöchentliche Dosis für Dynepo ist bei subkutaner Anwendung geringer als bei intravenöser Anwendung.

Für die subkutane Injektion sollte die gesamte Länge der Nadel lotrecht in eine Hautfalte eingeführt werden, die zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird, wobei die Hautfalte während der gesamten Injektion zu halten ist.

Fertigspritze nach einmaligem Gebrauch entsorgen.

Besondere Patientengruppen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Bei älteren Patienten sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie und Niereninsuffizienz sollte, soweit möglich, die Gesamt-Hämoglobinkonzentration zwischen 7 und 9 g/dl gehalten werden.

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

Aufgrund begrenzter Erfahrung kann die Wirksamkeit und Sicherheit von Dynepo für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht beurteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz soll die Erhaltungskonzentration von Hämoglobin den in Abschnitt 4.2 empfohlenen Höchstwert der Hämoglobinzielkonzentration nicht überschreiten.

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet, wenn Erythropoese-stimulierende Mittel (ESAs) für die Erreichung eines Hämoglobin-Zielwertes von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) verabreicht wurden.

Kontrollierte klinische Studien haben keine signifikanten Vorteile einer Verabreichung von Epoetinen gezeigt, wenn die Hämoglobinkonzentration einen Wert überschreitet, der zur Kontrolle der Anämiesymptome und zur Vermeidung von Bluttransfusionen erforderlich ist.

Hypertonie

Die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden unter Hypertonie. Bei mit Dynepo behandelten Patienten kann es zu einer Blutdruckerhöhung oder einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Hypertonie kommen.

Daher ist bei Patienten, die mit Dynepo behandelt werden, auf eine engmaschige Überwachung und Kontrolle des Blutdrucks zu achten. Adäquate Blutdruckkontrollen sind vor Beginn und während der Therapie erforderlich, um akute Komplikationen wie hypertensive Enzephalopathien und in diesem Zusammenhang auftretende Komplikationen (Krampanfälle, Schlaganfall) zu vermeiden. Treten solche Reaktionen auf, ist eine umgehende ärztliche Behandlung und intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Auf plötzlich auftretende, heftige, migräneartige Kopfschmerzen als mögliches Warnsignal sollte besonders geachtet werden.

Blutdruckerhöhungen können eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln oder eine Dosiserhöhung einer bereits bestehenden antihypertensiven Medikation notwendig machen. Zusätzlich ist eine Dosisreduzierung von Dynepo in Erwägung zu ziehen. Bleiben die Blutdruckwerte weiterhin erhöht, kann eine vorübergehende Unterbrechung der Dynepo-Therapie erforderlich sein. Bei ausreichender Hypertonietherapie durch eine intensiviertere Hypertonietherapie, sollte die Dynepo-Therapie mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Eisen-Bestimmung

Während der Dynepo-Therapie kann sich ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel entwickeln. Dies ist der häufigste Grund für ein unzureichendes Ansprechen auf eine Erythropoetin -Therapie. Daher sollte vor und während einer Dynepo-Therapie der Eisenspeicher des Patienten, einschließlich der Transferrin-Sättigung und des Serum-Ferritins, bestimmt werden. Die Transferrin-Sättigung sollte mindestens 20% und der Ferritinwert mindestens 100 ng/ml betragen. Wenn die Transferrin-Sättigung unter 20% oder das Ferritin unter 100 ng/ml fallen, sollte Eisen verabreicht werden. Nahezu alle Patienten benötigen zusätzliches Eisen, um eine adäquat hohe Transferrin-Sättigung und Ferritin-Konzentration zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten, die zur Unterstützung der durch Dynepo stimulierten Erythrozytenbildung erforderlich sind.

Patienten, deren Anämie Epoetin-resistent oder mit 20.000 IE/Woche unzureichend behandelbar ist, müssen untersucht und zu einem Hämatologen überwiesen werden.

Patienten mit ausreichendem Eisenspeicher und unzureichendem Ansprechen auf die Dynepo-Therapie sollten auf folgende Begleiterkrankungen untersucht und gegebenenfalls behandelt werden:

- Infektion/Entzündung
- Okkultes Blutverlust
- Hyperparathyroidismus/Ostitis fibrosa cystica
- Aluminium-Intoxikation
- Hämoglobinopathien wie Thalassämie oder Sichelzellanämie
- Vitaminmangel, z.B. Folsäure- oder Vitamin B12-Mangel
- Hämolyse
- Maligne Erkrankungen, einschließlich multiples Myelom und myelodysplastisches Syndrom
- Fehlernährung

Labor-Kontrollen

Es wird empfohlen, regelmäßig ein komplettes Blutbild zu erstellen und Thrombozytenzählungen durchzuführen.

Der Hämoglobin-Spiegel sollte einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im angestrebten Zielbereich stabilisiert hat und die Erhaltungsdosis festgelegt ist. Nach jeder Dosisanpassung sollte der Hämoglobinwert ebenfalls einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im Zielbereich stabilisiert hat. Danach sollte der Hämoglobinwert in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Blutchemische Werte, einschließlich Serum-Kreatinin und –Kalium, sollten während der Dynepo-Therapie regelmäßig überprüft werden.

Sonstiges

Es empfiehlt sich, die erste Dosis unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen, da unter Erythropoetin anaphylaktoide Reaktionen auftreten können, obwohl dies bei Dynepo nicht beobachtet wurde.

Bei nephrosklerotischen Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, ist die Anwendung von Dynepo individuell abzuwägen, da die Möglichkeit einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Während der Hämodialyse können Patienten unter Dynepo-Behandlung eine vermehrte Anwendung von Antikoagulanzen benötigen, um einem Verschluss des arterio-venösen Shunts vorzubeugen.

Die missbräuchliche Anwendung von Dynepo bei Gesunden kann zu einer übermäßigen Erhöhung des Hämoglobins und des Hämatokrits führen. Dies kann zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen wurde über keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln während der Behandlung mit Dynepo berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Tierexperimentelle Studien sind unzureichend bezüglich der Auswirkungen auf die Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Bei der Verschreibung des Präparats ist bei Schwangeren Vorsicht geboten. Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft notwendig sein, sollte bei der Mutter eine begleitende Eisensubstitution in Betracht gezogen werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Dynepo in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneistoffe in die Muttermilch übergehen, ist Vorsicht bei der Anwendung von Dynepo bei stillenden Frauen geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dynepo hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 10% der Patienten kann mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gerechnet werden. Am häufigsten sind Bluthochdruck, Shunt-Thrombosen und Kopfschmerzen. Klinische Erfahrungen mit Epoetinen zeigen, dass das Risiko der Hypertonie und einer Thrombose durch eine Anpassung des Hämoglobinwertes auf 10 bis 12 g/dl reduziert werden kann.

Die Häufigkeiten von unerwünschten Nebenwirkungen während einer Dynepo-Therapie werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<u>Körpersystem</u>	<u>Häufig</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Gelegentlich</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Selten</u> <u>(>1/10.000,</u> <u><1/1.000)</u>
Störungen des Blutes und des Lymphsystems		Polyzythämie Thrombozytose	
Störungen des Nervensystems:	Kopfschmerzen		Konvulsionen
Funktionsstörungen der Gefäße:	Hypertonie		
Gastrointestinale Beschwerden:		Durchfall Übelkeit	
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:		Pruritus	
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	Gefäßzugangsbezogene Thrombosen	Schmerzen Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerz, Blutung) Grippe-ähnliche Symptome	

Erhöhungen blutchemischer Werte, einschließlich Kreatinin und Kalium, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Die Maximaldosis von Epoetin delta, die unbedenklich als Einzeldosis oder in mehrfachen Dosen angewendet werden kann, wurde nicht bestimmt.

Die Behandlung kann zu einer Polyzythämie führen, wenn der Hämoglobin-/Hämatokritwert nicht sorgfältig überprüft und die Dosis nicht entsprechend angepasst wird. Falls der empfohlene Zielbereich überschritten wird, sollte die Behandlung mit Epoetin delta solange unterbrochen werden, bis der Hämoglobin-/Hämatokritwert wieder im empfohlenen Zielbereich liegt. Die Behandlung mit Epoetin delta kann dann mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine schwere Polyzythämie auf, sind konventionelle Methoden (Phlebotomie) zur Senkung des Hämoglobin-Spiegels zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika; ATC-Code: B03XA.

Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments stimuliert. Es wirkt als mitoseanregender Faktor und Differenzierungshormon.

Die biologische Wirksamkeit von Erythropoetin nach intravenöser und subkutaner Anwendung wurde anhand von verschiedenen Tiermodellen *in vivo* (Ratten und Hunde) nachgewiesen. Nach einer Gabe

von Epoetin delta steigen die Hb-Werte und die Zahl der Erythrozyten bzw. der Reticulozyten sowie die ⁵⁹Fe-Einbaurate an.

Bezogen auf die klinische Wirkung ergaben sich in den klinischen Studien keine Hinweise auf die Bildung neutralisierender Antikörper gegen Epoetin delta beim Menschen.

Wird die Anwendung gestoppt, so werden die Ausgangswerte der erythropoetischen Parameter innerhalb einer Erholungsphase von 1-3 Monaten erreicht. Die subkutane Anwendung hatte eine ähnliche Wirkung auf die erythropoetische Stimulation wie die intravenöse Anwendung.

Patienten mit Tumorerkrankungen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Erythropoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In fünf kontrollierten Studien mit Epoetin alfa und beta sowie mit Darbepoetin alfa, an denen insgesamt 2.833 Patienten teilnahmen, wurde die Wirkung auf das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser Studien waren doppelblinde, placebokontrollierte Studien, die fünfte war eine Studie mit offenem Design. In zwei Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Hämoglobin-Zielkonzentration lag in diesen beiden Studien bei > 13 g/dl, in den anderen drei Studien bei 12 bis 14 g/dl. In der offenen Studie ergaben sich keine Unterschiede in der Überlebensrate von Patienten, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin oder in der Kontrollgruppe behandelt wurden. In den vier placebokontrollierten Studien lag die Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollgruppen. Diese Studien zeigten bei Patienten mit Anämie im Zusammenhang mit verschiedenen häufig auftretenden Tumorerkrankungen nach Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin durchgängig eine ungeklärte, statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu den Patienten in den Kontrollgruppen. Das Gesamtüberleben in den Studien konnte nicht hinreichend durch die Unterschiede in der Inzidenz von Thrombosen und damit verbundenen Komplikationen zwischen Patienten mit rekombinantem humanem Erythropoetin und Patienten in der Kontrollgruppe erklärt werden.

Desweiteren wurde ein systematischer Review unter Einbeziehung von mehr als 9.000 Tumorpatienten aus 57 klinischen Studien vorgenommen. Eine Metaanalyse der Gesamtüberlebensdaten zeigte einen Hazard Ratio-Punktschätzer von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppen (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten). Bei Patienten unter rekombinantem humanem Erythropoetin wurde ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 Studien und 6.769 Patienten) gezeigt. Es liegen daher übereinstimmende Hinweise dafür vor, dass Patienten mit Tumorerkrankungen unter der Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin bedeutsame Schäden erleiden können. Es ist unklar, inwieweit diese Ergebnisse auf Tumorpatienten unter Chemotherapie anwendbar sind, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin behandelt werden, um Hämoglobinkonzentrationen < 13 g/dl zu erreichen, da nur wenige Patienten mit diesen Merkmalen in die Datenauswertung einbezogen wurden. Überlebensrate und Tumorprogression wurden bei Tumorpatienten mit Anämie, die mit Dynepo im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz behandelt wurden, nicht untersucht. Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der oben genannten klinischen Studien für diese Patientenpopulation gelten, insbesondere im Hinblick darauf, dass die verwendeten Dosen in der renalen Indikation niedriger sind, als in der onkologischen Indikation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Anwendung von Epoetin delta wurde die Pharmakokinetik von Erythropoetin sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Das Verteilungsvolumen ist nach i.v. Anwendung fast so groß wie das Gesamtblutvolumen und liegt zwischen 0,063 und 0,097 l/kg. Bei Patienten liegt die Eliminations-Halbwertszeit zwischen 4,7 und 13,2 Stunden. Bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit um ca. 50% kürzer. Nach Gabe von

50 IE/kg bis 300 IE/kg sind noch bis zu 24 Stunden nach der Anwendung messbare Erythropoetin-Konzentrationen im Serum nachweisbar. Bei Patienten, die intravenöse Dosen von 50 IE/kg bis 300 IE/kg erhielten, steigt die Erythropoetin-Exposition nach Gabe von Epoetin delta proportional an. Nach wiederholter, dreimal wöchentlicher i.v.-Anwendung wurde keine Akkumulation von Epoetin delta beobachtet.

Bei subkutaner Anwendung treten maximale Serumkonzentrationen von Epoetin delta zwischen 8 und 36 Stunden nach der Injektion auf. Im Vergleich zur i.v.-Gabe ist die Halbwertszeit von subkutan angewendetem Epoetin delta verlängert und beträgt bei Patienten zwischen 27 und 33 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von subkutan angewendetem Epoetin delta liegt zwischen 26 und 36%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien, die mit Dynepo und Epoetin alfa an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, zeigten keine teratogene Wirkung, wiesen aber auf klassenspezifische reversible Wirkungen auf das Wachstum und die Hämatopoese bei den Nachkommen hin. In nichtklinischen Studien wurden Wirkungen nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über der maximalen Exposition beim Menschen liegend erachtet werden, was auf geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat, Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat, Heptahydrat
Polysorbat 20
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Spritzen im Umkarton lagern, um sie vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Fertigspritzen können über einen Einzelzeitraum von maximal 5 Tagen ungekühlt, aber unter 25°C gelagert werden. Das revidierte Verfalldatum für die Lagerung bei unter 25°C darf das entsprechend der 24-monatigen Haltbarkeit festgelegte Verfalldatum nicht überschreiten. Nach Ablauf der 5-tägigen Lagerung bei unter 25°C müssen die Fertigspritzen entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen aus Glas Typ I mit Bromobutyl-Kautschukstopfen, einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel mit starrem Nadelschutz aus Naturkautschuk und Polystyrol, einer Polystyrol-Kolbenstange und einem Nadelsicherheitsschutz. Erhältlich sind Packungen mit 6 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Bei subkutaner Gabe ist die Injektionsstelle bei jeder Anwendung zu wechseln.

Überprüfen Sie die Fertigspritze vor der Anwendung. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar, farblos, frei von Schwebeteilchen und von wässriger Konsistenz ist. Fertigspritze nicht schütteln. Längeres kräftiges Schütteln kann zur Denaturierung des arzneilich wirksamen Bestandteils führen.

Die Spritze ist bereits mit einem Nadelsicherheitsschutz versehen, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Betrieb der Spritze und die Spritze kann in der Vorrichtung gedreht werden. Nach Verabreichung der Injektion bedeckt der Nadelsicherheitsschutz die Nadel, wenn der Kolben freigegeben wird. Lassen Sie die Spritze hochfahren, bis die gesamte Nadel geschützt ist.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/003

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 18.03.2002
Datum der letzten Verlängerung: 18.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Detaillierte Produktinformationen finden Sie auf der Web-Seite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter <http://www.ema.europa.eu/>.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 4.000 IE/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 4.000 IE pro 0,4 ml (10.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

Epoetin delta wird in menschlichen Zellen (HT-1080) durch Genaktivierungstechnologie hergestellt. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klar, farblos und von wässriger Konsistenz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dynepo ist zur Behandlung einer symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten angezeigt. Es kann bei dialysierten und bei nicht dialysierten Patienten angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dynepo ist von Ärzten einzuleiten, die über Erfahrungen bei der Behandlung einer Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz verfügen.

Die Dosierung von Dynepo muss individuell so angepasst werden, dass der Hämoglobinwert in einem Zielbereich zwischen 10 und 12 g/dl liegt.

Die Symptome und Folgeerscheinungen einer Anämie sind abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten sowie vom Gesamtbild der Erkrankung. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und Zustands jedes einzelnen Patienten ist daher erforderlich. Dynepo ist subkutan oder intravenös zu verabreichen, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, ist die subkutane Verabreichung vorzuziehen, um Punktionen peripherer Venen zu vermeiden.

Aufgrund der intraindivuellen Variabilitäten werden gelegentlich Hämoglobinwerte beobachtet, die vereinzelt über oder unter dem angestrebten Hämoglobinwert liegen. Die Schwankungen der Hämoglobinwerte sind über die Dosiseinstellung auszugleichen, wobei der Zielbereich von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu beachten ist. Ein konstanter Hämoglobinwert von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) ist zu vermeiden. Weitere Informationen zur optimalen Dosisanpassung für den Fall, dass der Hämoglobinwert auf über 12 g/dl (7,5 mmol/l) ansteigt, sind dem nachstehenden Abschnitt „Dosierung“ zu entnehmen.

Ein Anstieg des Hämoglobinwerts um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von vier Wochen ist zu vermeiden. Sollte dieser Fall dennoch eintreten, ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, damit Dynepo stets in der niedrigstmöglichen Dosierung verabreicht wird, mit der eine angemessene Behandlung der Anämiesymptome möglich ist

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 50 IE/kg dreimal pro Woche bei intravenöser Gabe bzw. 50 IE/kg zweimal pro Woche bei subkutaner Anwendung.

Möglicherweise ist die Anwendung von Erythropoetin in den ersten drei Monaten nach Beginn der Peritonealdialyse nicht erforderlich, da in diesem Zeitraum das Hämoglobin häufig ansteigt.

Vor einer Dosierungsanpassung sollte ausreichend lange gewartet werden, um das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung mit Dynepo bewerten zu können. Aufgrund der Zeit, die für die Neubildung von Erythrozyten benötigt wird, kann zwischen der Einstellung der Dosis (Einleitung, Erhöhung, Reduktion oder Abbruch) und einer signifikanten Änderung des Hämoglobinwertes ein Zeitraum von ungefähr 4 Wochen liegen. Daher sollte eine Dosisanpassung nicht öfter als einmal im Monat vorgenommen werden, außer es ist klinisch angezeigt.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend abgebrochen und dann mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden:

- Das Hämoglobin steigt auf ≥ 12 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um > 2 g/dl an.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % bis 50 % erhöht werden:

- Das Hämoglobin unterschreitet 10 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um $< 0,7$ g/dl an.

Art der Anwendung

Dynepo kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft kann das Präparat selbst subkutan verabreicht werden.

Die benötigte wöchentliche Dosis für Dynepo ist bei subkutaner Anwendung geringer als bei intravenöser Anwendung.

Für die subkutane Injektion sollte die gesamte Länge der Nadel lotrecht in eine Hautfalte eingeführt werden, die zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird, wobei die Hautfalte während der gesamten Injektion zu halten ist.

Fertigspritze nach einmaligem Gebrauch entsorgen.

Besondere Patientengruppen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Bei älteren Patienten sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie und Niereninsuffizienz sollte, soweit möglich, die Gesamt-Hämoglobinkonzentration zwischen 7 und 9 g/dl gehalten werden.

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

Aufgrund begrenzter Erfahrung kann die Wirksamkeit und Sicherheit von Dynepo für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht beurteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz soll die Erhaltungskonzentration von Hämoglobin den in Abschnitt 4.2 empfohlenen Höchstwert der Hämoglobinzielkonzentration nicht überschreiten.

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet, wenn Erythropoese-stimulierende Mittel (ESAs) für die Erreichung eines Hämoglobin-Zielwertes von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) verabreicht wurden.

Kontrollierte klinische Studien haben keine signifikanten Vorteile einer Verabreichung von Epoetinen gezeigt, wenn die Hämoglobinkonzentration einen Wert überschreitet, der zur Kontrolle der Anämiesymptome und zur Vermeidung von Bluttransfusionen erforderlich ist.

Hypertonie

Die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden unter Hypertonie. Bei mit Dynepo behandelten Patienten kann es zu einer Blutdruckerhöhung oder einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Hypertonie kommen.

Daher ist bei Patienten, die mit Dynepo behandelt werden, auf eine engmaschige Überwachung und Kontrolle des Blutdrucks zu achten. Adäquate Blutdruckkontrollen sind vor Beginn und während der Therapie erforderlich, um akute Komplikationen wie hypertensive Enzephalopathien und in diesem Zusammenhang auftretende Komplikationen (Krampanfälle, Schlaganfall) zu vermeiden. Treten solche Reaktionen auf, ist eine umgehende ärztliche Behandlung und intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Auf plötzlich auftretende, heftige, migräneartige Kopfschmerzen als mögliches Warnsignal sollte besonders geachtet werden.

Blutdruckerhöhungen können eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln oder eine Dosiserhöhung einer bereits bestehenden antihypertensiven Medikation notwendig machen. Zusätzlich ist eine Dosisreduzierung von Dynepo in Erwägung zu ziehen. Bleiben die Blutdruckwerte weiterhin erhöht, kann eine vorübergehende Unterbrechung der Dynepo-Therapie erforderlich sein. Bei ausreichender Hypertoniekontrolle durch eine intensiviertere Hypertonietherapie, sollte die Dynepo-Therapie mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Eisen-Bestimmung

Während der Dynepo-Therapie kann sich ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel entwickeln. Dies ist der häufigste Grund für ein unzureichendes Ansprechen auf eine Erythropoetin -Therapie. Daher sollte vor und während einer Dynepo-Therapie der Eisenspeicher des Patienten, einschließlich der Transferrin-Sättigung und des Serum-Ferritins, bestimmt werden. Die Transferrin-Sättigung sollte mindestens 20% und der Ferritinwert mindestens 100 ng/ml betragen. Wenn die Transferrin-Sättigung unter 20% oder das Ferritin unter 100 ng/ml fallen, sollte Eisen verabreicht werden. Nahezu alle Patienten benötigen zusätzliches Eisen, um eine adäquat hohe Transferrin-Sättigung und Ferritin-Konzentration zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten, die zur Unterstützung der durch Dynepo stimulierten Erythrozytenbildung erforderlich sind.

Patienten, deren Anämie Epoetin-resistent oder mit 20.000 IE/Woche unzureichend behandelbar ist, müssen untersucht und zu einem Hämatologen überwiesen werden.

Patienten mit ausreichendem Eisenspeicher und unzureichendem Ansprechen auf die Dynepo-Therapie sollten auf folgende Begleiterkrankungen untersucht und gegebenenfalls behandelt werden:

- Infektion/Entzündung
- Okkultes Blutverlust
- Hyperparathyroidismus/Ostitis fibrosa cystica
- Aluminium-Intoxikation
- Hämoglobinopathien wie Thalassämie oder Sichelzellanämie
- Vitaminmangel, z.B. Folsäure- oder Vitamin B12-Mangel
- Hämolyse
- Maligne Erkrankungen, einschließlich multiples Myelom und myelodysplastisches Syndrom
- Fehlernährung

Labor-Kontrollen

Es wird empfohlen, regelmäßig ein komplettes Blutbild zu erstellen und Thrombozytenzählungen durchzuführen.

Der Hämoglobin-Spiegel sollte einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im angestrebten Zielbereich stabilisiert hat und die Erhaltungsdosis festgelegt ist. Nach jeder Dosisanpassung sollte der Hämoglobinwert ebenfalls einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im Zielbereich stabilisiert hat. Danach sollte der Hämoglobinwert in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Blutchemische Werte, einschließlich Serum-Kreatinin und –Kalium, sollten während der Dynepo-Therapie regelmäßig überprüft werden.

Sonstiges

Es empfiehlt sich, die erste Dosis unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen, da unter Erythropoetin anaphylaktoide Reaktionen auftreten können, obwohl dies bei Dynepo nicht beobachtet wurde.

Bei nephrosklerotischen Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, ist die Anwendung von Dynepo individuell abzuwägen, da die Möglichkeit einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Während der Hämodialyse können Patienten unter Dynepo-Behandlung eine vermehrte Anwendung von Antikoagulanzen benötigen, um einem Verschluss des arterio-venösen Shunts vorzubeugen.

Die missbräuchliche Anwendung von Dynepo bei Gesunden kann zu einer übermäßigen Erhöhung des Hämoglobins und des Hämatokrits führen. Dies kann zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen wurde über keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln während der Behandlung mit Dynepo berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Tierexperimentelle Studien sind unzureichend bezüglich der Auswirkungen auf die Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Bei der Verschreibung des Präparats ist bei Schwangeren Vorsicht geboten. Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft notwendig sein, sollte bei der Mutter eine begleitende Eisensubstitution in Betracht gezogen werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Dynepo in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneistoffe in die Muttermilch übergehen, ist Vorsicht bei der Anwendung von Dynepo bei stillenden Frauen geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dynepo hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 10% der Patienten kann mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gerechnet werden. Am häufigsten sind Bluthochdruck, Shunt-Thrombosen und Kopfschmerzen. Klinische Erfahrungen mit Epoetinen zeigen, dass das Risiko der Hypertonie und einer Thrombose durch eine Anpassung des Hämoglobinwertes auf 10 bis 12 g/dl reduziert werden kann.

Die Häufigkeiten von unerwünschten Nebenwirkungen während einer Dynepo-Therapie werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<u>Körpersystem</u>	<u>Häufig</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Gelegentlich</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Selten</u> <u>(>1/10.000,</u> <u><1/1.000)</u>
Störungen des Blutes und des Lymphsystems		Polyzythämie Thrombozytose	
Störungen des Nervensystems:	Kopfschmerzen		Konvulsionen
Funktionsstörungen der Gefäße:	Hypertonie		
Gastrointestinale Beschwerden:		Durchfall Übelkeit	
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:		Pruritus	
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	Gefäßzugangsbezogene Thrombosen	Schmerzen Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerz, Blutung) Grippe-ähnliche Symptome	

Erhöhungen blutchemischer Werte, einschließlich Kreatinin und Kalium, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Die Maximaldosis von Epoetin delta, die unbedenklich als Einzeldosis oder in mehrfachen Dosen angewendet werden kann, wurde nicht bestimmt.

Die Behandlung kann zu einer Polyzythämie führen, wenn der Hämoglobin-/Hämatokritwert nicht sorgfältig überprüft und die Dosis nicht entsprechend angepasst wird. Falls der empfohlene Zielbereich überschritten wird, sollte die Behandlung mit Epoetin delta solange unterbrochen werden, bis der Hämoglobin-/Hämatokritwert wieder im empfohlenen Zielbereich liegt. Die Behandlung mit Epoetin delta kann dann mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine schwere Polyzythämie auf, sind konventionelle Methoden (Phlebotomie) zur Senkung des Hämoglobin-Spiegels zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika; ATC-Code: B03XA.

Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments stimuliert. Es wirkt als mitoseanregender Faktor und Differenzierungshormon.

Die biologische Wirksamkeit von Erythropoetin nach intravenöser und subkutaner Anwendung wurde anhand von verschiedenen Tiermodellen *in vivo* (Ratten und Hunde) nachgewiesen. Nach einer Gabe

von Epoetin delta steigen die Hb-Werte und die Zahl der Erythrozyten bzw. der Reticulozyten sowie die ⁵⁹Fe-Einbaurate an.

Bezogen auf die klinische Wirkung ergaben sich in den klinischen Studien keine Hinweise auf die Bildung neutralisierender Antikörper gegen Epoetin delta beim Menschen.

Wird die Anwendung gestoppt, so werden die Ausgangswerte der erythropoetischen Parameter innerhalb einer Erholungsphase von 1-3 Monaten erreicht. Die subkutane Anwendung hatte eine ähnliche Wirkung auf die erythropoetische Stimulation wie die intravenöse Anwendung.

Patienten mit Tumorerkrankungen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Erythropoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In fünf kontrollierten Studien mit Epoetin alfa und beta sowie mit Darbepoetin alfa, an denen insgesamt 2.833 Patienten teilnahmen, wurde die Wirkung auf das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser Studien waren doppelblinde, placebokontrollierte Studien, die fünfte war eine Studie mit offenem Design. In zwei Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Hämoglobin-Zielkonzentration lag in diesen beiden Studien bei > 13 g/dl, in den anderen drei Studien bei 12 bis 14 g/dl. In der offenen Studie ergaben sich keine Unterschiede in der Überlebensrate von Patienten, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin oder in der Kontrollgruppe behandelt wurden. In den vier placebokontrollierten Studien lag die Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollgruppen. Diese Studien zeigten bei Patienten mit Anämie im Zusammenhang mit verschiedenen häufig auftretenden Tumorerkrankungen nach Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin durchgängig eine ungeklärte, statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu den Patienten in den Kontrollgruppen. Das Gesamtüberleben in den Studien konnte nicht hinreichend durch die Unterschiede in der Inzidenz von Thrombosen und damit verbundenen Komplikationen zwischen Patienten mit rekombinantem humanem Erythropoetin und Patienten in der Kontrollgruppe erklärt werden.

Desweiteren wurde ein systematischer Review unter Einbeziehung von mehr als 9.000 Tumorpatienten aus 57 klinischen Studien vorgenommen. Eine Metaanalyse der Gesamtüberlebensdaten zeigte einen Hazard Ratio-Punktschätzer von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppen (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten). Bei Patienten unter rekombinantem humanem Erythropoetin wurde ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 Studien und 6.769 Patienten) gezeigt. Es liegen daher übereinstimmende Hinweise dafür vor, dass Patienten mit Tumorerkrankungen unter der Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin bedeutsame Schäden erleiden können. Es ist unklar, inwieweit diese Ergebnisse auf Tumorpatienten unter Chemotherapie anwendbar sind, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin behandelt werden, um Hämoglobinkonzentrationen < 13 g/dl zu erreichen, da nur wenige Patienten mit diesen Merkmalen in die Datenauswertung einbezogen wurden. Überlebensrate und Tumorprogression wurden bei Tumorpatienten mit Anämie, die mit Dynepo im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz behandelt wurden, nicht untersucht. Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der oben genannten klinischen Studien für diese Patientenpopulation gelten, insbesondere im Hinblick darauf, dass die verwendeten Dosen in der renalen Indikation niedriger sind, als in der onkologischen Indikation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Anwendung von Epoetin delta wurde die Pharmakokinetik von Erythropoetin sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Das Verteilungsvolumen ist nach i.v. Anwendung fast so groß wie das Gesamtblutvolumen und liegt zwischen 0,063 und 0,097 l/kg. Bei Patienten liegt die Eliminations-Halbwertszeit zwischen 4,7 und 13,2 Stunden. Bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit um ca. 50% kürzer. Nach Gabe von

50 IE/kg bis 300 IE/kg sind noch bis zu 24 Stunden nach der Anwendung messbare Erythropoetin-Konzentrationen im Serum nachweisbar. Bei Patienten, die intravenöse Dosen von 50 IE/kg bis 300 IE/kg erhielten, steigt die Erythropoetin-Exposition nach Gabe von Epoetin delta proportional an. Nach wiederholter, dreimal wöchentlicher i.v.-Anwendung wurde keine Akkumulation von Epoetin delta beobachtet.

Bei subkutaner Anwendung treten maximale Serumkonzentrationen von Epoetin delta zwischen 8 und 36 Stunden nach der Injektion auf. Im Vergleich zur i.v.-Gabe ist die Halbwertszeit von subkutan angewendetem Epoetin delta verlängert und beträgt bei Patienten zwischen 27 und 33 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von subkutan angewendetem Epoetin delta liegt zwischen 26 und 36%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien, die mit Dynepo und Epoetin alfa an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, zeigten keine teratogene Wirkung, wiesen aber auf klassenspezifische reversible Wirkungen auf das Wachstum und die Hämatopoese bei den Nachkommen hin. In nichtklinischen Studien wurden Wirkungen nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über der maximalen Exposition beim Menschen liegend erachtet werden, was auf geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat, Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat, Heptahydrat
Polysorbat 20
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Spritzen im Umkarton lagern, um sie vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Fertigspritzen können über einen Einzelzeitraum von maximal 5 Tagen ungekühlt, aber unter 25°C gelagert werden. Das revidierte Verfalldatum für die Lagerung bei unter 25°C darf das entsprechend der 24-monatigen Haltbarkeit festgelegte Verfalldatum nicht überschreiten. Nach Ablauf der 5-tägigen Lagerung bei unter 25°C müssen die Fertigspritzen entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen aus Glas Typ I mit Bromobutyl-Kautschukstopfen, einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel mit starrem Nadelschutz aus Naturkautschuk und Polystyrol, einer Polystyrol-Kolbenstange und einem Nadelsicherheitsschutz. Erhältlich sind Packungen mit 6 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Bei subkutaner Gabe ist die Injektionsstelle bei jeder Anwendung zu wechseln.

Überprüfen Sie die Fertigspritze vor der Anwendung. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar, farblos, frei von Schwebeteilchen und von wässriger Konsistenz ist. Fertigspritze nicht schütteln. Längeres kräftiges Schütteln kann zur Denaturierung des arzneilich wirksamen Bestandteils führen.

Die Spritze ist bereits mit einem Nadelsicherheitsschutz versehen, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Betrieb der Spritze und die Spritze kann in der Vorrichtung gedreht werden. Nach Verabreichung der Injektion bedeckt der Nadelsicherheitsschutz die Nadel, wenn der Kolben freigegeben wird. Lassen Sie die Spritze hochfahren, bis die gesamte Nadel geschützt ist.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/004

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 18.03.2002
Datum der letzten Verlängerung: 18.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Detaillierte Produktinformationen finden Sie auf der Web-Seite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter <http://www.ema.europa.eu/>.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 5.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 5.000 IE pro 0,5 ml (10.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

Epoetin delta wird in menschlichen Zellen (HT-1080) durch Genaktivierungstechnologie hergestellt. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klar, farblos und von wässriger Konsistenz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dynepo ist zur Behandlung einer symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten angezeigt. Es kann bei dialysierten und bei nicht dialysierten Patienten angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dynepo ist von Ärzten einzuleiten, die über Erfahrungen bei der Behandlung einer Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz verfügen.

Die Dosierung von Dynepo muss individuell so angepasst werden, dass der Hämoglobinwert in einem Zielbereich zwischen 10 und 12 g/dl liegt.

Die Symptome und Folgeerscheinungen einer Anämie sind abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten sowie vom Gesamtbild der Erkrankung. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und Zustands jedes einzelnen Patienten ist daher erforderlich. Dynepo ist subkutan oder intravenös zu verabreichen, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, ist die subkutane Verabreichung vorzuziehen, um Punktionen peripherer Venen zu vermeiden.

Aufgrund der intraindividuellen Variabilitäten werden gelegentlich Hämoglobinwerte beobachtet, die vereinzelt über oder unter dem angestrebten Hämoglobinwert liegen. Die Schwankungen der Hämoglobinwerte sind über die Dosiseinstellung auszugleichen, wobei der Zielbereich von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu beachten ist. Ein konstanter Hämoglobinwert von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) ist zu vermeiden. Weitere Informationen zur optimalen Dosisanpassung für den Fall, dass der Hämoglobinwert auf über 12 g/dl (7,5 mmol/l) ansteigt, sind dem nachstehenden Abschnitt „Dosierung“ zu entnehmen.

Ein Anstieg des Hämoglobinwerts um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von vier Wochen ist zu vermeiden. Sollte dieser Fall dennoch eintreten, ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, damit Dynepo stets in der niedrigstmöglichen Dosierung verabreicht wird, mit der eine angemessene Behandlung der Anämiesymptome möglich ist

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 50 IE/kg dreimal pro Woche bei intravenöser Gabe bzw. 50 IE/kg zweimal pro Woche bei subkutaner Anwendung.

Möglicherweise ist die Anwendung von Erythropoetin in den ersten drei Monaten nach Beginn der Peritonealdialyse nicht erforderlich, da in diesem Zeitraum das Hämoglobin häufig ansteigt.

Vor einer Dosierungsanpassung sollte ausreichend lange gewartet werden, um das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung mit Dynepo bewerten zu können. Aufgrund der Zeit, die für die Neubildung von Erythrozyten benötigt wird, kann zwischen der Einstellung der Dosis (Einleitung, Erhöhung, Reduktion oder Abbruch) und einer signifikanten Änderung des Hämoglobinwertes ein Zeitraum von ungefähr 4 Wochen liegen. Daher sollte eine Dosisanpassung nicht öfter als einmal im Monat vorgenommen werden, außer es ist klinisch angezeigt.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend abgebrochen und dann mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden:

- Das Hämoglobin steigt auf ≥ 12 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um > 2 g/dl an.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % bis 50 % erhöht werden:

- Das Hämoglobin unterschreitet 10 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um $< 0,7$ g/dl an.

Art der Anwendung

Dynepo kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft kann das Präparat selbst subkutan verabreicht werden.

Die benötigte wöchentliche Dosis für Dynepo ist bei subkutaner Anwendung geringer als bei intravenöser Anwendung.

Für die subkutane Injektion sollte die gesamte Länge der Nadel lotrecht in eine Hautfalte eingeführt werden, die zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird, wobei die Hautfalte während der gesamten Injektion zu halten ist.

Fertigspritze nach einmaligem Gebrauch entsorgen.

Besondere Patientengruppen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Bei älteren Patienten sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie und Niereninsuffizienz sollte, soweit möglich, die Gesamt-Hämoglobinkonzentration zwischen 7 und 9 g/dl gehalten werden.

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

Aufgrund begrenzter Erfahrung kann die Wirksamkeit und Sicherheit von Dynepo für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht beurteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz soll die Erhaltungskonzentration von Hämoglobin den in Abschnitt 4.2 empfohlenen Höchstwert der Hämoglobinzielkonzentration nicht überschreiten.

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet, wenn Erythropoese-stimulierende Mittel (ESAs) für die Erreichung eines Hämoglobin-Zielwertes von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) verabreicht wurden.

Kontrollierte klinische Studien haben keine signifikanten Vorteile einer Verabreichung von Epoetinen gezeigt, wenn die Hämoglobinkonzentration einen Wert überschreitet, der zur Kontrolle der Anämiesymptome und zur Vermeidung von Bluttransfusionen erforderlich ist.

Hypertonie

Die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden unter Hypertonie. Bei mit Dynepo behandelten Patienten kann es zu einer Blutdruckerhöhung oder einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Hypertonie kommen.

Daher ist bei Patienten, die mit Dynepo behandelt werden, auf eine engmaschige Überwachung und Kontrolle des Blutdrucks zu achten. Adäquate Blutdruckkontrollen sind vor Beginn und während der Therapie erforderlich, um akute Komplikationen wie hypertensive Enzephalopathien und in diesem Zusammenhang auftretende Komplikationen (Krampanfälle, Schlaganfall) zu vermeiden. Treten solche Reaktionen auf, ist eine umgehende ärztliche Behandlung und intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Auf plötzlich auftretende, heftige, migräneartige Kopfschmerzen als mögliches Warnsignal sollte besonders geachtet werden.

Blutdruckerhöhungen können eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln oder eine Dosiserhöhung einer bereits bestehenden antihypertensiven Medikation notwendig machen. Zusätzlich ist eine Dosisreduzierung von Dynepo in Erwägung zu ziehen. Bleiben die Blutdruckwerte weiterhin erhöht, kann eine vorübergehende Unterbrechung der Dynepo-Therapie erforderlich sein. Bei ausreichender Hypertoniekontrolle durch eine intensiviertere Hypertonietherapie, sollte die Dynepo-Therapie mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Eisen-Bestimmung

Während der Dynepo-Therapie kann sich ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel entwickeln. Dies ist der häufigste Grund für ein unzureichendes Ansprechen auf eine Erythropoetin -Therapie. Daher sollte vor und während einer Dynepo-Therapie der Eisenspeicher des Patienten, einschließlich der Transferrin-Sättigung und des Serum-Ferritins, bestimmt werden. Die Transferrin-Sättigung sollte mindestens 20% und der Ferritinwert mindestens 100 ng/ml betragen. Wenn die Transferrin-Sättigung unter 20% oder das Ferritin unter 100 ng/ml fallen, sollte Eisen verabreicht werden. Nahezu alle Patienten benötigen zusätzliches Eisen, um eine adäquat hohe Transferrin-Sättigung und Ferritin-Konzentration zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten, die zur Unterstützung der durch Dynepo stimulierten Erythrozytenbildung erforderlich sind.

Patienten, deren Anämie Epoetin-resistent oder mit 20.000 IE/Woche unzureichend behandelbar ist, müssen untersucht und zu einem Hämatologen überwiesen werden.

Patienten mit ausreichendem Eisenspeicher und unzureichendem Ansprechen auf die Dynepo-Therapie sollten auf folgende Begleiterkrankungen untersucht und gegebenenfalls behandelt werden:

- Infektion/Entzündung
- Okkultes Blutverlust
- Hyperparathyroidismus/Ostitis fibrosa cystica
- Aluminium-Intoxikation
- Hämoglobinopathien wie Thalassämie oder Sichelzellanämie
- Vitaminmangel, z.B. Folsäure- oder Vitamin B12-Mangel
- Hämolyse
- Maligne Erkrankungen, einschließlich multiples Myelom und myelodysplastisches Syndrom
- Fehlernährung

Labor-Kontrollen

Es wird empfohlen, regelmäßig ein komplettes Blutbild zu erstellen und Thrombozytenzählungen durchzuführen.

Der Hämoglobin-Spiegel sollte einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im angestrebten Zielbereich stabilisiert hat und die Erhaltungsdosis festgelegt ist. Nach jeder Dosisanpassung sollte der Hämoglobinwert ebenfalls einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im Zielbereich stabilisiert hat. Danach sollte der Hämoglobinwert in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Blutchemische Werte, einschließlich Serum-Kreatinin und –Kalium, sollten während der Dynepo-Therapie regelmäßig überprüft werden.

Sonstiges

Es empfiehlt sich, die erste Dosis unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen, da unter Erythropoetin anaphylaktoide Reaktionen auftreten können, obwohl dies bei Dynepo nicht beobachtet wurde.

Bei nephrosklerotischen Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, ist die Anwendung von Dynepo individuell abzuwägen, da die Möglichkeit einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Während der Hämodialyse können Patienten unter Dynepo-Behandlung eine vermehrte Anwendung von Antikoagulanzen benötigen, um einem Verschluss des arterio-venösen Shunts vorzubeugen.

Die missbräuchliche Anwendung von Dynepo bei Gesunden kann zu einer übermäßigen Erhöhung des Hämoglobins und des Hämatokrits führen. Dies kann zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen wurde über keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln während der Behandlung mit Dynepo berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Tierexperimentelle Studien sind unzureichend bezüglich der Auswirkungen auf die Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Bei der Verschreibung des Präparats ist bei Schwangeren Vorsicht geboten. Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft notwendig sein, sollte bei der Mutter eine begleitende Eisensubstitution in Betracht gezogen werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Dynepo in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneistoffe in die Muttermilch übergehen, ist Vorsicht bei der Anwendung von Dynepo bei stillenden Frauen geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dynepo hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 10% der Patienten kann mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gerechnet werden. Am häufigsten sind Bluthochdruck, Shunt-Thrombosen und Kopfschmerzen. Klinische Erfahrungen mit Epoetinen zeigen, dass das Risiko der Hypertonie und einer Thrombose durch eine Anpassung des Hämoglobinwertes auf 10 bis 12 g/dl reduziert werden kann.

Die Häufigkeiten von unerwünschten Nebenwirkungen während einer Dynepo-Therapie werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<u>Körpersystem</u>	<u>Häufig</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Gelegentlich</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Selten</u> <u>(>1/10.000,</u> <u><1/1.000)</u>
Störungen des Blutes und des Lymphsystems		Polyzythämie Thrombozytose	
Störungen des Nervensystems:	Kopfschmerzen		Konvulsionen
Funktionsstörungen der Gefäße:	Hypertonie		
Gastrointestinale Beschwerden:		Durchfall Übelkeit	
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:		Pruritus	
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	Gefäßzugangsbezogene Thrombosen	Schmerzen Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerz, Blutung) Grippe-ähnliche Symptome	

Erhöhungen blutchemischer Werte, einschließlich Kreatinin und Kalium, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Die Maximaldosis von Epoetin delta, die unbedenklich als Einzeldosis oder in mehrfachen Dosen angewendet werden kann, wurde nicht bestimmt.

Die Behandlung kann zu einer Polyzythämie führen, wenn der Hämoglobin-/Hämatokritwert nicht sorgfältig überprüft und die Dosis nicht entsprechend angepasst wird. Falls der empfohlene Zielbereich überschritten wird, sollte die Behandlung mit Epoetin delta solange unterbrochen werden, bis der Hämoglobin-/Hämatokritwert wieder im empfohlenen Zielbereich liegt. Die Behandlung mit Epoetin delta kann dann mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine schwere Polyzythämie auf, sind konventionelle Methoden (Phlebotomie) zur Senkung des Hämoglobin-Spiegels zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika; ATC-Code: B03XA.

Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments stimuliert. Es wirkt als mitoseanregender Faktor und Differenzierungshormon.

Die biologische Wirksamkeit von Erythropoetin nach intravenöser und subkutaner Anwendung wurde anhand von verschiedenen Tiermodellen *in vivo* (Ratten und Hunde) nachgewiesen. Nach einer Gabe

von Epoetin delta steigen die Hb-Werte und die Zahl der Erythrozyten bzw. der Reticulozyten sowie die ⁵⁹Fe-Einbaurate an.

Bezogen auf die klinische Wirkung ergaben sich in den klinischen Studien keine Hinweise auf die Bildung neutralisierender Antikörper gegen Epoetin delta beim Menschen.

Wird die Anwendung gestoppt, so werden die Ausgangswerte der erythropoetischen Parameter innerhalb einer Erholungsphase von 1-3 Monaten erreicht. Die subkutane Anwendung hatte eine ähnliche Wirkung auf die erythropoetische Stimulation wie die intravenöse Anwendung.

Patienten mit Tumorerkrankungen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Erythropoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In fünf kontrollierten Studien mit Epoetin alfa und beta sowie mit Darbepoetin alfa, an denen insgesamt 2.833 Patienten teilnahmen, wurde die Wirkung auf das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser Studien waren doppelblinde, placebokontrollierte Studien, die fünfte war eine Studie mit offenem Design. In zwei Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Hämoglobin-Zielkonzentration lag in diesen beiden Studien bei > 13 g/dl, in den anderen drei Studien bei 12 bis 14 g/dl. In der offenen Studie ergaben sich keine Unterschiede in der Überlebensrate von Patienten, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin oder in der Kontrollgruppe behandelt wurden. In den vier placebokontrollierten Studien lag die Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollgruppen. Diese Studien zeigten bei Patienten mit Anämie im Zusammenhang mit verschiedenen häufig auftretenden Tumorerkrankungen nach Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin durchgängig eine ungeklärte, statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu den Patienten in den Kontrollgruppen. Das Gesamtüberleben in den Studien konnte nicht hinreichend durch die Unterschiede in der Inzidenz von Thrombosen und damit verbundenen Komplikationen zwischen Patienten mit rekombinantem humanem Erythropoetin und Patienten in der Kontrollgruppe erklärt werden.

Desweiteren wurde ein systematischer Review unter Einbeziehung von mehr als 9.000 Tumorpatienten aus 57 klinischen Studien vorgenommen. Eine Metaanalyse der Gesamtüberlebensdaten zeigte einen Hazard Ratio-Punktschätzer von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppen (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten). Bei Patienten unter rekombinantem humanem Erythropoetin wurde ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 Studien und 6.769 Patienten) gezeigt. Es liegen daher übereinstimmende Hinweise dafür vor, dass Patienten mit Tumorerkrankungen unter der Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin bedeutsame Schäden erleiden können. Es ist unklar, inwieweit diese Ergebnisse auf Tumorpatienten unter Chemotherapie anwendbar sind, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin behandelt werden, um Hämoglobinkonzentrationen < 13 g/dl zu erreichen, da nur wenige Patienten mit diesen Merkmalen in die Datenauswertung einbezogen wurden. Überlebensrate und Tumorprogression wurden bei Tumorpatienten mit Anämie, die mit Dynepo im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz behandelt wurden, nicht untersucht. Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der oben genannten klinischen Studien für diese Patientenpopulation gelten, insbesondere im Hinblick darauf, dass die verwendeten Dosen in der renalen Indikation niedriger sind, als in der onkologischen Indikation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Anwendung von Epoetin delta wurde die Pharmakokinetik von Erythropoetin sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Das Verteilungsvolumen ist nach i.v. Anwendung fast so groß wie das Gesamtblutvolumen und liegt zwischen 0,063 und 0,097 l/kg. Bei Patienten liegt die Eliminations-Halbwertszeit zwischen 4,7 und 13,2 Stunden. Bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit um ca. 50% kürzer. Nach Gabe von

50 IE/kg bis 300 IE/kg sind noch bis zu 24 Stunden nach der Anwendung messbare Erythropoetin-Konzentrationen im Serum nachweisbar. Bei Patienten, die intravenöse Dosen von 50 IE/kg bis 300 IE/kg erhielten, steigt die Erythropoetin-Exposition nach Gabe von Epoetin delta proportional an. Nach wiederholter, dreimal wöchentlicher i.v.-Anwendung wurde keine Akkumulation von Epoetin delta beobachtet.

Bei subkutaner Anwendung treten maximale Serumkonzentrationen von Epoetin delta zwischen 8 und 36 Stunden nach der Injektion auf. Im Vergleich zur i.v.-Gabe ist die Halbwertszeit von subkutan angewendetem Epoetin delta verlängert und beträgt bei Patienten zwischen 27 und 33 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von subkutan angewendetem Epoetin delta liegt zwischen 26 und 36%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien, die mit Dynepo und Epoetin alfa an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, zeigten keine teratogene Wirkung, wiesen aber auf klassenspezifische reversible Wirkungen auf das Wachstum und die Hämatopoese bei den Nachkommen hin. In nichtklinischen Studien wurden Wirkungen nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über der maximalen Exposition beim Menschen liegend erachtet werden, was auf geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat, Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat, Heptahydrat
Polysorbat 20
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Spritzen im Umkarton lagern, um sie vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Fertigspritzen können über einen Einzelzeitraum von maximal 5 Tagen ungekühlt, aber unter 25°C gelagert werden. Das revidierte Verfalldatum für die Lagerung bei unter 25°C darf das entsprechend der 24-monatigen Haltbarkeit festgelegte Verfalldatum nicht überschreiten. Nach Ablauf der 5-tägigen Lagerung bei unter 25°C müssen die Fertigspritzen entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen aus Glas Typ I mit Bromobutyl-Kautschukstopfen, einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel mit starrem Nadelschutz aus Naturkautschuk und Polystyrol, einer Polystyrol-Kolbenstange und einem Nadelsicherheitsschutz. Erhältlich sind Packungen mit 6 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Bei subkutaner Gabe ist die Injektionsstelle bei jeder Anwendung zu wechseln.

Überprüfen Sie die Fertigspritze vor der Anwendung. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar, farblos, frei von Schwebeteilchen und von wässriger Konsistenz ist. Fertigspritze nicht schütteln. Längeres kräftiges Schütteln kann zur Denaturierung des arzneilich wirksamen Bestandteils führen.

Die Spritze ist bereits mit einem Nadelsicherheitsschutz versehen, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Betrieb der Spritze und die Spritze kann in der Vorrichtung gedreht werden. Nach Verabreichung der Injektion bedeckt der Nadelsicherheitsschutz die Nadel, wenn der Kolben freigegeben wird. Lassen Sie die Spritze hochfahren, bis die gesamte Nadel geschützt ist.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/010

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 18.03.2002
Datum der letzten Verlängerung: 18.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Detaillierte Produktinformationen finden Sie auf der Web-Seite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter <http://www.ema.europa.eu/>.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 6.000 IE/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 6.000 IE pro 0,3 ml (20.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

Epoetin delta wird in menschlichen Zellen (HT-1080) durch Genaktivierungstechnologie hergestellt. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klar, farblos und von wässriger Konsistenz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dynepo ist zur Behandlung einer symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten angezeigt. Es kann bei dialysierten und bei nicht dialysierten Patienten angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dynepo ist von Ärzten einzuleiten, die über Erfahrungen bei der Behandlung einer Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz verfügen.

Die Dosierung von Dynepo muss individuell so angepasst werden, dass der Hämoglobinwert in einem Zielbereich zwischen 10 und 12 g/dl liegt.

Die Symptome und Folgeerscheinungen einer Anämie sind abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten sowie vom Gesamtbild der Erkrankung. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und Zustands jedes einzelnen Patienten ist daher erforderlich. Dynepo ist subkutan oder intravenös zu verabreichen, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, ist die subkutane Verabreichung vorzuziehen, um Punktionen peripherer Venen zu vermeiden.

Aufgrund der intraindividuellen Variabilitäten werden gelegentlich Hämoglobinwerte beobachtet, die vereinzelt über oder unter dem angestrebten Hämoglobinwert liegen. Die Schwankungen der Hämoglobinwerte sind über die Dosiseinstellung auszugleichen, wobei der Zielbereich von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu beachten ist. Ein konstanter Hämoglobinwert von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) ist zu vermeiden. Weitere Informationen zur optimalen Dosisanpassung für den Fall, dass der Hämoglobinwert auf über 12 g/dl (7,5 mmol/l) ansteigt, sind dem nachstehenden Abschnitt „Dosierung“ zu entnehmen.

Ein Anstieg des Hämoglobinwerts um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von vier Wochen ist zu vermeiden. Sollte dieser Fall dennoch eintreten, ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, damit Dynepo stets in der niedrigstmöglichen Dosierung verabreicht wird, mit der eine angemessene Behandlung der Anämiesymptome möglich ist

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 50 IE/kg dreimal pro Woche bei intravenöser Gabe bzw. 50 IE/kg zweimal pro Woche bei subkutaner Anwendung.

Möglicherweise ist die Anwendung von Erythropoetin in den ersten drei Monaten nach Beginn der Peritonealdialyse nicht erforderlich, da in diesem Zeitraum das Hämoglobin häufig ansteigt.

Vor einer Dosierungsanpassung sollte ausreichend lange gewartet werden, um das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung mit Dynepo bewerten zu können. Aufgrund der Zeit, die für die Neubildung von Erythrozyten benötigt wird, kann zwischen der Einstellung der Dosis (Einleitung, Erhöhung, Reduktion oder Abbruch) und einer signifikanten Änderung des Hämoglobinwertes ein Zeitraum von ungefähr 4 Wochen liegen. Daher sollte eine Dosisanpassung nicht öfter als einmal im Monat vorgenommen werden, außer es ist klinisch angezeigt.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend abgebrochen und dann mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden:

- Das Hämoglobin steigt auf ≥ 12 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um > 2 g/dl an.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % bis 50 % erhöht werden:

- Das Hämoglobin unterschreitet 10 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um $< 0,7$ g/dl an.

Art der Anwendung

Dynepo kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft kann das Präparat selbst subkutan verabreicht werden.

Die benötigte wöchentliche Dosis für Dynepo ist bei subkutaner Anwendung geringer als bei intravenöser Anwendung.

Für die subkutane Injektion sollte die gesamte Länge der Nadel lotrecht in eine Hautfalte eingeführt werden, die zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird, wobei die Hautfalte während der gesamten Injektion zu halten ist.

Fertigspritze nach einmaligem Gebrauch entsorgen.

Besondere Patientengruppen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Bei älteren Patienten sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie und Niereninsuffizienz sollte, soweit möglich, die Gesamt-Hämoglobinkonzentration zwischen 7 und 9 g/dl gehalten werden.

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

Aufgrund begrenzter Erfahrung kann die Wirksamkeit und Sicherheit von Dynepo für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht beurteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz soll die Erhaltungskonzentration von Hämoglobin den in Abschnitt 4.2 empfohlenen Höchstwert der Hämoglobinzielkonzentration nicht überschreiten.

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet, wenn Erythropoese-stimulierende Mittel (ESAs) für die Erreichung eines Hämoglobin-Zielwertes von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) verabreicht wurden.

Kontrollierte klinische Studien haben keine signifikanten Vorteile einer Verabreichung von Epoetinen gezeigt, wenn die Hämoglobinkonzentration einen Wert überschreitet, der zur Kontrolle der Anämiesymptome und zur Vermeidung von Bluttransfusionen erforderlich ist.

Hypertonie

Die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden unter Hypertonie. Bei mit Dynepo behandelten Patienten kann es zu einer Blutdruckerhöhung oder einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Hypertonie kommen.

Daher ist bei Patienten, die mit Dynepo behandelt werden, auf eine engmaschige Überwachung und Kontrolle des Blutdrucks zu achten. Adäquate Blutdruckkontrollen sind vor Beginn und während der Therapie erforderlich, um akute Komplikationen wie hypertensive Enzephalopathien und in diesem Zusammenhang auftretende Komplikationen (Krampanfälle, Schlaganfall) zu vermeiden. Treten solche Reaktionen auf, ist eine umgehende ärztliche Behandlung und intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Auf plötzlich auftretende, heftige, migräneartige Kopfschmerzen als mögliches Warnsignal sollte besonders geachtet werden.

Blutdruckerhöhungen können eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln oder eine Dosiserhöhung einer bereits bestehenden antihypertensiven Medikation notwendig machen. Zusätzlich ist eine Dosisreduzierung von Dynepo in Erwägung zu ziehen. Bleiben die Blutdruckwerte weiterhin erhöht, kann eine vorübergehende Unterbrechung der Dynepo-Therapie erforderlich sein. Bei ausreichender Hypertoniekontrolle durch eine intensiviertere Hypertonietherapie, sollte die Dynepo-Therapie mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Eisen-Bestimmung

Während der Dynepo-Therapie kann sich ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel entwickeln. Dies ist der häufigste Grund für ein unzureichendes Ansprechen auf eine Erythropoetin -Therapie. Daher sollte vor und während einer Dynepo-Therapie der Eisenspeicher des Patienten, einschließlich der Transferrin-Sättigung und des Serum-Ferritins, bestimmt werden. Die Transferrin-Sättigung sollte mindestens 20% und der Ferritinwert mindestens 100 ng/ml betragen. Wenn die Transferrin-Sättigung unter 20% oder das Ferritin unter 100 ng/ml fallen, sollte Eisen verabreicht werden. Nahezu alle Patienten benötigen zusätzliches Eisen, um eine adäquat hohe Transferrin-Sättigung und Ferritin-Konzentration zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten, die zur Unterstützung der durch Dynepo stimulierten Erythrozytenbildung erforderlich sind.

Patienten, deren Anämie Epoetin-resistent oder mit 20.000 IE/Woche unzureichend behandelbar ist, müssen untersucht und zu einem Hämatologen überwiesen werden.

Patienten mit ausreichendem Eisenspeicher und unzureichendem Ansprechen auf die Dynepo-Therapie sollten auf folgende Begleiterkrankungen untersucht und gegebenenfalls behandelt werden:

- Infektion/Entzündung
- Okkultes Blutverlust
- Hyperparathyroidismus/Ostitis fibrosa cystica
- Aluminium-Intoxikation
- Hämoglobinopathien wie Thalassämie oder Sichelzellanämie
- Vitaminmangel, z.B. Folsäure- oder Vitamin B12-Mangel
- Hämolyse
- Maligne Erkrankungen, einschließlich multiples Myelom und myelodysplastisches Syndrom
- Fehlernährung

Labor-Kontrollen

Es wird empfohlen, regelmäßig ein komplettes Blutbild zu erstellen und Thrombozytenzählungen durchzuführen.

Der Hämoglobin-Spiegel sollte einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im angestrebten Zielbereich stabilisiert hat und die Erhaltungsdosis festgelegt ist. Nach jeder Dosisanpassung sollte der Hämoglobinwert ebenfalls einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im Zielbereich stabilisiert hat. Danach sollte der Hämoglobinwert in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Blutchemische Werte, einschließlich Serum-Kreatinin und –Kalium, sollten während der Dynepo-Therapie regelmäßig überprüft werden.

Sonstiges

Es empfiehlt sich, die erste Dosis unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen, da unter Erythropoetin anaphylaktoide Reaktionen auftreten können, obwohl dies bei Dynepo nicht beobachtet wurde.

Bei nephrosklerotischen Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, ist die Anwendung von Dynepo individuell abzuwägen, da die Möglichkeit einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Während der Hämodialyse können Patienten unter Dynepo-Behandlung eine vermehrte Anwendung von Antikoagulanzen benötigen, um einem Verschluss des arterio-venösen Shunts vorzubeugen.

Die missbräuchliche Anwendung von Dynepo bei Gesunden kann zu einer übermäßigen Erhöhung des Hämoglobins und des Hämatokrits führen. Dies kann zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen wurde über keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln während der Behandlung mit Dynepo berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Tierexperimentelle Studien sind unzureichend bezüglich der Auswirkungen auf die Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Bei der Verschreibung des Präparats ist bei Schwangeren Vorsicht geboten. Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft notwendig sein, sollte bei der Mutter eine begleitende Eisensubstitution in Betracht gezogen werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Dynepo in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneistoffe in die Muttermilch übergehen, ist Vorsicht bei der Anwendung von Dynepo bei stillenden Frauen geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dynepo hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 10% der Patienten kann mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gerechnet werden. Am häufigsten sind Bluthochdruck, Shunt-Thrombosen und Kopfschmerzen. Klinische Erfahrungen mit Epoetinen zeigen, dass das Risiko der Hypertonie und einer Thrombose durch eine Anpassung des Hämoglobinwertes auf 10 bis 12 g/dl reduziert werden kann.

Die Häufigkeiten von unerwünschten Nebenwirkungen während einer Dynepo-Therapie werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<u>Körpersystem</u>	<u>Häufig</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Gelegentlich</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Selten</u> <u>(>1/10.000,</u> <u><1/1.000)</u>
Störungen des Blutes und des Lymphsystems		Polyzythämie Thrombozytose	
Störungen des Nervensystems:	Kopfschmerzen		Konvulsionen
Funktionsstörungen der Gefäße:	Hypertonie		
Gastrointestinale Beschwerden:		Durchfall Übelkeit	
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:		Pruritus	
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	Gefäßzugangsbezogene Thrombosen	Schmerzen Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerz, Blutung) Grippe-ähnliche Symptome	

Erhöhungen blutchemischer Werte, einschließlich Kreatinin und Kalium, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Die Maximaldosis von Epoetin delta, die unbedenklich als Einzeldosis oder in mehrfachen Dosen angewendet werden kann, wurde nicht bestimmt.

Die Behandlung kann zu einer Polyzythämie führen, wenn der Hämoglobin-/Hämatokritwert nicht sorgfältig überprüft und die Dosis nicht entsprechend angepasst wird. Falls der empfohlene Zielbereich überschritten wird, sollte die Behandlung mit Epoetin delta solange unterbrochen werden, bis der Hämoglobin-/Hämatokritwert wieder im empfohlenen Zielbereich liegt. Die Behandlung mit Epoetin delta kann dann mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine schwere Polyzythämie auf, sind konventionelle Methoden (Phlebotomie) zur Senkung des Hämoglobin-Spiegels zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika; ATC-Code: B03XA.

Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments stimuliert. Es wirkt als mitoseanregender Faktor und Differenzierungshormon.

Die biologische Wirksamkeit von Erythropoetin nach intravenöser und subkutaner Anwendung wurde anhand von verschiedenen Tiermodellen *in vivo* (Ratten und Hunde) nachgewiesen. Nach einer Gabe

von Epoetin delta steigen die Hb-Werte und die Zahl der Erythrozyten bzw. der Reticulozyten sowie die ⁵⁹Fe-Einbaurate an.

Bezogen auf die klinische Wirkung ergaben sich in den klinischen Studien keine Hinweise auf die Bildung neutralisierender Antikörper gegen Epoetin delta beim Menschen.

Wird die Anwendung gestoppt, so werden die Ausgangswerte der erythropoetischen Parameter innerhalb einer Erholungsphase von 1-3 Monaten erreicht. Die subkutane Anwendung hatte eine ähnliche Wirkung auf die erythropoetische Stimulation wie die intravenöse Anwendung.

Patienten mit Tumorerkrankungen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Erythropoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In fünf kontrollierten Studien mit Epoetin alfa und beta sowie mit Darbepoetin alfa, an denen insgesamt 2.833 Patienten teilnahmen, wurde die Wirkung auf das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser Studien waren doppelblinde, placebokontrollierte Studien, die fünfte war eine Studie mit offenem Design. In zwei Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Hämoglobin-Zielkonzentration lag in diesen beiden Studien bei > 13 g/dl, in den anderen drei Studien bei 12 bis 14 g/dl. In der offenen Studie ergaben sich keine Unterschiede in der Überlebensrate von Patienten, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin oder in der Kontrollgruppe behandelt wurden. In den vier placebokontrollierten Studien lag die Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollgruppen. Diese Studien zeigten bei Patienten mit Anämie im Zusammenhang mit verschiedenen häufig auftretenden Tumorerkrankungen nach Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin durchgängig eine ungeklärte, statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu den Patienten in den Kontrollgruppen. Das Gesamtüberleben in den Studien konnte nicht hinreichend durch die Unterschiede in der Inzidenz von Thrombosen und damit verbundenen Komplikationen zwischen Patienten mit rekombinantem humanem Erythropoetin und Patienten in der Kontrollgruppe erklärt werden.

Desweiteren wurde ein systematischer Review unter Einbeziehung von mehr als 9.000 Tumorpatienten aus 57 klinischen Studien vorgenommen. Eine Metaanalyse der Gesamtüberlebensdaten zeigte einen Hazard Ratio-Punktschätzer von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppen (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten). Bei Patienten unter rekombinantem humanem Erythropoetin wurde ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 Studien und 6.769 Patienten) gezeigt. Es liegen daher übereinstimmende Hinweise dafür vor, dass Patienten mit Tumorerkrankungen unter der Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin bedeutsame Schäden erleiden können. Es ist unklar, inwieweit diese Ergebnisse auf Tumorpatienten unter Chemotherapie anwendbar sind, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin behandelt werden, um Hämoglobinkonzentrationen < 13 g/dl zu erreichen, da nur wenige Patienten mit diesen Merkmalen in die Datenauswertung einbezogen wurden. Überlebensrate und Tumorprogression wurden bei Tumorpatienten mit Anämie, die mit Dynepo im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz behandelt wurden, nicht untersucht. Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der oben genannten klinischen Studien für diese Patientenpopulation gelten, insbesondere im Hinblick darauf, dass die verwendeten Dosen in der renalen Indikation niedriger sind, als in der onkologischen Indikation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Anwendung von Epoetin delta wurde die Pharmakokinetik von Erythropoetin sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Das Verteilungsvolumen ist nach i.v. Anwendung fast so groß wie das Gesamtblutvolumen und liegt zwischen 0,063 und 0,097 l/kg. Bei Patienten liegt die Eliminations-Halbwertszeit zwischen 4,7 und 13,2 Stunden. Bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit um ca. 50% kürzer. Nach Gabe von

50 IE/kg bis 300 IE/kg sind noch bis zu 24 Stunden nach der Anwendung messbare Erythropoetin-Konzentrationen im Serum nachweisbar. Bei Patienten, die intravenöse Dosen von 50 IE/kg bis 300 IE/kg erhielten, steigt die Erythropoetin-Exposition nach Gabe von Epoetin delta proportional an. Nach wiederholter, dreimal wöchentlicher i.v.-Anwendung wurde keine Akkumulation von Epoetin delta beobachtet.

Bei subkutaner Anwendung treten maximale Serumkonzentrationen von Epoetin delta zwischen 8 und 36 Stunden nach der Injektion auf. Im Vergleich zur i.v.-Gabe ist die Halbwertszeit von subkutan angewendetem Epoetin delta verlängert und beträgt bei Patienten zwischen 27 und 33 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von subkutan angewendetem Epoetin delta liegt zwischen 26 und 36%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien, die mit Dynepo und Epoetin alfa an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, zeigten keine teratogene Wirkung, wiesen aber auf klassenspezifische reversible Wirkungen auf das Wachstum und die Hämatopoese bei den Nachkommen hin. In nichtklinischen Studien wurden Wirkungen nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über der maximalen Exposition beim Menschen liegend erachtet werden, was auf geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat, Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat, Heptahydrat
Polysorbat 20
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Spritzen im Umkarton lagern, um sie vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Fertigspritzen können über einen Einzelzeitraum von maximal 5 Tagen ungekühlt, aber unter 25°C gelagert werden. Das revidierte Verfalldatum für die Lagerung bei unter 25°C darf das entsprechend der 24-monatigen Haltbarkeit festgelegte Verfalldatum nicht überschreiten. Nach Ablauf der 5-tägigen Lagerung bei unter 25°C müssen die Fertigspritzen entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen aus Glas Typ I mit Bromobutyl-Kautschukstopfen, einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel mit starrem Nadelschutz aus Naturkautschuk und Polystyrol, einer Polystyrol-Kolbenstange und einem Nadelsicherheitsschutz. Erhältlich sind Packungen mit 6 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Bei subkutaner Gabe ist die Injektionsstelle bei jeder Anwendung zu wechseln.

Überprüfen Sie die Fertigspritze vor der Anwendung. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar, farblos, frei von Schwebeteilchen und von wässriger Konsistenz ist. Fertigspritze nicht schütteln. Längeres kräftiges Schütteln kann zur Denaturierung des arzneilich wirksamen Bestandteils führen.

Die Spritze ist bereits mit einem Nadelsicherheitsschutz versehen, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Betrieb der Spritze und die Spritze kann in der Vorrichtung gedreht werden. Nach Verabreichung der Injektion bedeckt der Nadelsicherheitsschutz die Nadel, wenn der Kolben freigegeben wird. Lassen Sie die Spritze hochfahren, bis die gesamte Nadel geschützt ist.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/011

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 18.03.2002
Datum der letzten Verlängerung: 18.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Detaillierte Produktinformationen finden Sie auf der Web-Seite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter <http://www.ema.europa.eu/>.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 8.000 IE/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 8.000 IE pro 0,4 ml (20.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

Epoetin delta wird in menschlichen Zellen (HT-1080) durch Genaktivierungstechnologie hergestellt. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klar, farblos und von wässriger Konsistenz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dynepo ist zur Behandlung einer symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten angezeigt. Es kann bei dialysierten und bei nicht dialysierten Patienten angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dynepo ist von Ärzten einzuleiten, die über Erfahrungen bei der Behandlung einer Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz verfügen.

Die Dosierung von Dynepo muss individuell so angepasst werden, dass der Hämoglobinwert in einem Zielbereich zwischen 10 und 12 g/dl liegt.

Die Symptome und Folgeerscheinungen einer Anämie sind abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten sowie vom Gesamtbild der Erkrankung. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und Zustands jedes einzelnen Patienten ist daher erforderlich. Dynepo ist subkutan oder intravenös zu verabreichen, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, ist die subkutane Verabreichung vorzuziehen, um Punktionen peripherer Venen zu vermeiden.

Aufgrund der intraindivuellen Variabilitäten werden gelegentlich Hämoglobinwerte beobachtet, die vereinzelt über oder unter dem angestrebten Hämoglobinwert liegen. Die Schwankungen der Hämoglobinwerte sind über die Dosiseinstellung auszugleichen, wobei der Zielbereich von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu beachten ist. Ein konstanter Hämoglobinwert von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) ist zu vermeiden. Weitere Informationen zur optimalen Dosisanpassung für den Fall, dass der Hämoglobinwert auf über 12 g/dl (7,5 mmol/l) ansteigt, sind dem nachstehenden Abschnitt „Dosierung“ zu entnehmen.

Ein Anstieg des Hämoglobinwerts um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von vier Wochen ist zu vermeiden. Sollte dieser Fall dennoch eintreten, ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, damit Dynepo stets in der niedrigstmöglichen Dosierung verabreicht wird, mit der eine angemessene Behandlung der Anämiesymptome möglich ist

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 50 IE/kg dreimal pro Woche bei intravenöser Gabe bzw. 50 IE/kg zweimal pro Woche bei subkutaner Anwendung.

Möglicherweise ist die Anwendung von Erythropoetin in den ersten drei Monaten nach Beginn der Peritonealdialyse nicht erforderlich, da in diesem Zeitraum das Hämoglobin häufig ansteigt.

Vor einer Dosierungsanpassung sollte ausreichend lange gewartet werden, um das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung mit Dynepo bewerten zu können. Aufgrund der Zeit, die für die Neubildung von Erythrozyten benötigt wird, kann zwischen der Einstellung der Dosis (Einleitung, Erhöhung, Reduktion oder Abbruch) und einer signifikanten Änderung des Hämoglobinwertes ein Zeitraum von ungefähr 4 Wochen liegen. Daher sollte eine Dosisanpassung nicht öfter als einmal im Monat vorgenommen werden, außer es ist klinisch angezeigt.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend abgebrochen und dann mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden:

- Das Hämoglobin steigt auf ≥ 12 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um > 2 g/dl an.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % bis 50 % erhöht werden:

- Das Hämoglobin unterschreitet 10 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um $< 0,7$ g/dl an.

Art der Anwendung

Dynepo kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft kann das Präparat selbst subkutan verabreicht werden.

Die benötigte wöchentliche Dosis für Dynepo ist bei subkutaner Anwendung geringer als bei intravenöser Anwendung.

Für die subkutane Injektion sollte die gesamte Länge der Nadel lotrecht in eine Hautfalte eingeführt werden, die zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird, wobei die Hautfalte während der gesamten Injektion zu halten ist.

Fertigspritze nach einmaligem Gebrauch entsorgen.

Besondere Patientengruppen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Bei älteren Patienten sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie und Niereninsuffizienz sollte, soweit möglich, die Gesamt-Hämoglobinkonzentration zwischen 7 und 9 g/dl gehalten werden.

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

Aufgrund begrenzter Erfahrung kann die Wirksamkeit und Sicherheit von Dynepo für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht beurteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz soll die Erhaltungskonzentration von Hämoglobin den in Abschnitt 4.2 empfohlenen Höchstwert der Hämoglobinzielkonzentration nicht überschreiten.

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet, wenn Erythropoese-stimulierende Mittel (ESAs) für die Erreichung eines Hämoglobin-Zielwertes von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) verabreicht wurden.

Kontrollierte klinische Studien haben keine signifikanten Vorteile einer Verabreichung von Epoetinen gezeigt, wenn die Hämoglobinkonzentration einen Wert überschreitet, der zur Kontrolle der Anämiesymptome und zur Vermeidung von Bluttransfusionen erforderlich ist.

Hypertonie

Die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden unter Hypertonie. Bei mit Dynepo behandelten Patienten kann es zu einer Blutdruckerhöhung oder einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Hypertonie kommen.

Daher ist bei Patienten, die mit Dynepo behandelt werden, auf eine engmaschige Überwachung und Kontrolle des Blutdrucks zu achten. Adäquate Blutdruckkontrollen sind vor Beginn und während der Therapie erforderlich, um akute Komplikationen wie hypertensive Enzephalopathien und in diesem Zusammenhang auftretende Komplikationen (Krampanfälle, Schlaganfall) zu vermeiden. Treten solche Reaktionen auf, ist eine umgehende ärztliche Behandlung und intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Auf plötzlich auftretende, heftige, migräneartige Kopfschmerzen als mögliches Warnsignal sollte besonders geachtet werden.

Blutdruckerhöhungen können eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln oder eine Dosiserhöhung einer bereits bestehenden antihypertensiven Medikation notwendig machen. Zusätzlich ist eine Dosisreduzierung von Dynepo in Erwägung zu ziehen. Bleiben die Blutdruckwerte weiterhin erhöht, kann eine vorübergehende Unterbrechung der Dynepo-Therapie erforderlich sein. Bei ausreichender Hypertoniekontrolle durch eine intensiviertere Hypertonietherapie, sollte die Dynepo-Therapie mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Eisen-Bestimmung

Während der Dynepo-Therapie kann sich ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel entwickeln. Dies ist der häufigste Grund für ein unzureichendes Ansprechen auf eine Erythropoetin -Therapie. Daher sollte vor und während einer Dynepo-Therapie der Eisenspeicher des Patienten, einschließlich der Transferrin-Sättigung und des Serum-Ferritins, bestimmt werden. Die Transferrin-Sättigung sollte mindestens 20% und der Ferritinwert mindestens 100 ng/ml betragen. Wenn die Transferrin-Sättigung unter 20% oder das Ferritin unter 100 ng/ml fallen, sollte Eisen verabreicht werden. Nahezu alle Patienten benötigen zusätzliches Eisen, um eine adäquat hohe Transferrin-Sättigung und Ferritin-Konzentration zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten, die zur Unterstützung der durch Dynepo stimulierten Erythrozytenbildung erforderlich sind.

Patienten, deren Anämie Epoetin-resistent oder mit 20.000 IE/Woche unzureichend behandelbar ist, müssen untersucht und zu einem Hämatologen überwiesen werden.

Patienten mit ausreichendem Eisenspeicher und unzureichendem Ansprechen auf die Dynepo-Therapie sollten auf folgende Begleiterkrankungen untersucht und gegebenenfalls behandelt werden:

- Infektion/Entzündung
- Okkultes Blutverlust
- Hyperparathyroidismus/Ostitis fibrosa cystica
- Aluminium-Intoxikation
- Hämoglobinopathien wie Thalassämie oder Sichelzellanämie
- Vitaminmangel, z.B. Folsäure- oder Vitamin B12-Mangel
- Hämolyse
- Maligne Erkrankungen, einschließlich multiples Myelom und myelodysplastisches Syndrom
- Fehlernährung

Labor-Kontrollen

Es wird empfohlen, regelmäßig ein komplettes Blutbild zu erstellen und Thrombozytenzählungen durchzuführen.

Der Hämoglobin-Spiegel sollte einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im angestrebten Zielbereich stabilisiert hat und die Erhaltungsdosis festgelegt ist. Nach jeder Dosisanpassung sollte der Hämoglobinwert ebenfalls einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im Zielbereich stabilisiert hat. Danach sollte der Hämoglobinwert in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Blutchemische Werte, einschließlich Serum-Kreatinin und –Kalium, sollten während der Dynepo-Therapie regelmäßig überprüft werden.

Sonstiges

Es empfiehlt sich, die erste Dosis unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen, da unter Erythropoetin anaphylaktoide Reaktionen auftreten können, obwohl dies bei Dynepo nicht beobachtet wurde.

Bei nephrosklerotischen Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, ist die Anwendung von Dynepo individuell abzuwägen, da die Möglichkeit einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Während der Hämodialyse können Patienten unter Dynepo-Behandlung eine vermehrte Anwendung von Antikoagulanzen benötigen, um einem Verschluss des arterio-venösen Shunts vorzubeugen.

Die missbräuchliche Anwendung von Dynepo bei Gesunden kann zu einer übermäßigen Erhöhung des Hämoglobins und des Hämatokrits führen. Dies kann zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen wurde über keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln während der Behandlung mit Dynepo berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Tierexperimentelle Studien sind unzureichend bezüglich der Auswirkungen auf die Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Bei der Verschreibung des Präparats ist bei Schwangeren Vorsicht geboten. Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft notwendig sein, sollte bei der Mutter eine begleitende Eisensubstitution in Betracht gezogen werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Dynepo in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneistoffe in die Muttermilch übergehen, ist Vorsicht bei der Anwendung von Dynepo bei stillenden Frauen geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dynepo hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 10% der Patienten kann mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gerechnet werden. Am häufigsten sind Bluthochdruck, Shunt-Thrombosen und Kopfschmerzen. Klinische Erfahrungen mit Epoetinen zeigen, dass das Risiko der Hypertonie und einer Thrombose durch eine Anpassung des Hämoglobinwertes auf 10 bis 12 g/dl reduziert werden kann.

Die Häufigkeiten von unerwünschten Nebenwirkungen während einer Dynepo-Therapie werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<u>Körpersystem</u>	<u>Häufig</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Gelegentlich</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Selten</u> <u>(>1/10.000,</u> <u><1/1.000)</u>
Störungen des Blutes und des Lymphsystems		Polyzythämie Thrombozytose	
Störungen des Nervensystems:	Kopfschmerzen		Konvulsionen
Funktionsstörungen der Gefäße:	Hypertonie		
Gastrointestinale Beschwerden:		Durchfall Übelkeit	
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:		Pruritus	
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	Gefäßzugangsbezogene Thrombosen	Schmerzen Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerz, Blutung) Grippe-ähnliche Symptome	

Erhöhungen blutchemischer Werte, einschließlich Kreatinin und Kalium, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Die Maximaldosis von Epoetin delta, die unbedenklich als Einzeldosis oder in mehrfachen Dosen angewendet werden kann, wurde nicht bestimmt.

Die Behandlung kann zu einer Polyzythämie führen, wenn der Hämoglobin-/Hämatokritwert nicht sorgfältig überprüft und die Dosis nicht entsprechend angepasst wird. Falls der empfohlene Zielbereich überschritten wird, sollte die Behandlung mit Epoetin delta solange unterbrochen werden, bis der Hämoglobin-/Hämatokritwert wieder im empfohlenen Zielbereich liegt. Die Behandlung mit Epoetin delta kann dann mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine schwere Polyzythämie auf, sind konventionelle Methoden (Phlebotomie) zur Senkung des Hämoglobin-Spiegels zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika; ATC-Code: B03XA.

Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments stimuliert. Es wirkt als mitoseanregender Faktor und Differenzierungshormon.

Die biologische Wirksamkeit von Erythropoetin nach intravenöser und subkutaner Anwendung wurde anhand von verschiedenen Tiermodellen *in vivo* (Ratten und Hunde) nachgewiesen. Nach einer Gabe

von Epoetin delta steigen die Hb-Werte und die Zahl der Erythrozyten bzw. der Reticulozyten sowie die ⁵⁹Fe-Einbaurate an.

Bezogen auf die klinische Wirkung ergaben sich in den klinischen Studien keine Hinweise auf die Bildung neutralisierender Antikörper gegen Epoetin delta beim Menschen.

Wird die Anwendung gestoppt, so werden die Ausgangswerte der erythropoetischen Parameter innerhalb einer Erholungsphase von 1-3 Monaten erreicht. Die subkutane Anwendung hatte eine ähnliche Wirkung auf die erythropoetische Stimulation wie die intravenöse Anwendung.

Patienten mit Tumorerkrankungen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Erythropoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In fünf kontrollierten Studien mit Epoetin alfa und beta sowie mit Darbepoetin alfa, an denen insgesamt 2.833 Patienten teilnahmen, wurde die Wirkung auf das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser Studien waren doppelblinde, placebokontrollierte Studien, die fünfte war eine Studie mit offenem Design. In zwei Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Hämoglobin-Zielkonzentration lag in diesen beiden Studien bei > 13 g/dl, in den anderen drei Studien bei 12 bis 14 g/dl. In der offenen Studie ergaben sich keine Unterschiede in der Überlebensrate von Patienten, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin oder in der Kontrollgruppe behandelt wurden. In den vier placebokontrollierten Studien lag die Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollgruppen. Diese Studien zeigten bei Patienten mit Anämie im Zusammenhang mit verschiedenen häufig auftretenden Tumorerkrankungen nach Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin durchgängig eine ungeklärte, statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu den Patienten in den Kontrollgruppen. Das Gesamtüberleben in den Studien konnte nicht hinreichend durch die Unterschiede in der Inzidenz von Thrombosen und damit verbundenen Komplikationen zwischen Patienten mit rekombinantem humanem Erythropoetin und Patienten in der Kontrollgruppe erklärt werden.

Desweiteren wurde ein systematischer Review unter Einbeziehung von mehr als 9.000 Tumorpatienten aus 57 klinischen Studien vorgenommen. Eine Metaanalyse der Gesamtüberlebensdaten zeigte einen Hazard Ratio-Punktschätzer von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppen (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten). Bei Patienten unter rekombinantem humanem Erythropoetin wurde ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 Studien und 6.769 Patienten) gezeigt. Es liegen daher übereinstimmende Hinweise dafür vor, dass Patienten mit Tumorerkrankungen unter der Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin bedeutsame Schäden erleiden können. Es ist unklar, inwieweit diese Ergebnisse auf Tumorpatienten unter Chemotherapie anwendbar sind, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin behandelt werden, um Hämoglobinkonzentrationen < 13 g/dl zu erreichen, da nur wenige Patienten mit diesen Merkmalen in die Datenauswertung einbezogen wurden. Überlebensrate und Tumorprogression wurden bei Tumorpatienten mit Anämie, die mit Dynepo im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz behandelt wurden, nicht untersucht. Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der oben genannten klinischen Studien für diese Patientenpopulation gelten, insbesondere im Hinblick darauf, dass die verwendeten Dosen in der renalen Indikation niedriger sind, als in der onkologischen Indikation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Anwendung von Epoetin delta wurde die Pharmakokinetik von Erythropoetin sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Das Verteilungsvolumen ist nach i.v. Anwendung fast so groß wie das Gesamtblutvolumen und liegt zwischen 0,063 und 0,097 l/kg. Bei Patienten liegt die Eliminations-Halbwertszeit zwischen 4,7 und 13,2 Stunden. Bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit um ca. 50% kürzer. Nach Gabe von

50 IE/kg bis 300 IE/kg sind noch bis zu 24 Stunden nach der Anwendung messbare Erythropoetin-Konzentrationen im Serum nachweisbar. Bei Patienten, die intravenöse Dosen von 50 IE/kg bis 300 IE/kg erhielten, steigt die Erythropoetin-Exposition nach Gabe von Epoetin delta proportional an. Nach wiederholter, dreimal wöchentlicher i.v.-Anwendung wurde keine Akkumulation von Epoetin delta beobachtet.

Bei subkutaner Anwendung treten maximale Serumkonzentrationen von Epoetin delta zwischen 8 und 36 Stunden nach der Injektion auf. Im Vergleich zur i.v.-Gabe ist die Halbwertszeit von subkutan angewendetem Epoetin delta verlängert und beträgt bei Patienten zwischen 27 und 33 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von subkutan angewendetem Epoetin delta liegt zwischen 26 und 36%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien, die mit Dynepo und Epoetin alfa an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, zeigten keine teratogene Wirkung, wiesen aber auf klassenspezifische reversible Wirkungen auf das Wachstum und die Hämatopoese bei den Nachkommen hin.

In nichtklinischen Studien wurden Wirkungen nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über der maximalen Exposition beim Menschen liegend erachtet werden, was auf geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat, Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat, Heptahydrat
Polysorbat 20
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Spritzen im Umkarton lagern, um sie vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Fertigspritzen können über einen Einzelzeitraum von maximal 5 Tagen ungekühlt, aber unter 25°C gelagert werden. Das revidierte Verfalldatum für die Lagerung bei unter 25°C darf das entsprechend der 24-monatigen Haltbarkeit festgelegte Verfalldatum nicht überschreiten. Nach Ablauf der 5-tägigen Lagerung bei unter 25°C müssen die Fertigspritzen entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen aus Glas Typ I mit Bromobutyl-Kautschukstopfen, einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel mit starrem Nadelschutz aus Naturkautschuk und Polystyrol, einer Polystyrol-Kolbenstange und einem Nadelsicherheitsschutz. Erhältlich sind Packungen mit 6 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Bei subkutaner Gabe ist die Injektionsstelle bei jeder Anwendung zu wechseln.

Überprüfen Sie die Fertigspritze vor der Anwendung. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar, farblos, frei von Schwebeteilchen und von wässriger Konsistenz ist. Fertigspritze nicht schütteln. Längeres kräftiges Schütteln kann zur Denaturierung des arzneilich wirksamen Bestandteils führen.

Die Spritze ist bereits mit einem Nadelsicherheitsschutz versehen, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Betrieb der Spritze und die Spritze kann in der Vorrichtung gedreht werden. Nach Verabreichung der Injektion bedeckt der Nadelsicherheitsschutz die Nadel, wenn der Kolben freigegeben wird. Lassen Sie die Spritze hochfahren, bis die gesamte Nadel geschützt ist.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/012

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 18.03.2002
Datum der letzten Verlängerung: 18.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Detaillierte Produktinformationen finden Sie auf der Web-Seite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter <http://www.ema.europa.eu/>.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 10.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 10.000 IE pro 0,5 ml (20.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

Epoetin delta wird in menschlichen Zellen (HT-1080) durch Genaktivierungstechnologie hergestellt. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klar, farblos und von wässriger Konsistenz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dynepo ist zur Behandlung einer symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten angezeigt. Es kann bei dialysierten und bei nicht dialysierten Patienten angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dynepo ist von Ärzten einzuleiten, die über Erfahrungen bei der Behandlung einer Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz verfügen.

Die Dosierung von Dynepo muss individuell so angepasst werden, dass der Hämoglobinwert in einem Zielbereich zwischen 10 und 12 g/dl liegt.

Die Symptome und Folgeerscheinungen einer Anämie sind abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten sowie vom Gesamtbild der Erkrankung. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und Zustands jedes einzelnen Patienten ist daher erforderlich. Dynepo ist subkutan oder intravenös zu verabreichen, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, ist die subkutane Verabreichung vorzuziehen, um Punktionen peripherer Venen zu vermeiden.

Aufgrund der intraindividuellen Variabilitäten werden gelegentlich Hämoglobinwerte beobachtet, die vereinzelt über oder unter dem angestrebten Hämoglobinwert liegen. Die Schwankungen der Hämoglobinwerte sind über die Dosiseinstellung auszugleichen, wobei der Zielbereich von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu beachten ist. Ein konstanter Hämoglobinwert von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) ist zu vermeiden. Weitere Informationen zur optimalen Dosisanpassung für den Fall, dass der Hämoglobinwert auf über 12 g/dl (7,5 mmol/l) ansteigt, sind dem nachstehenden Abschnitt „Dosierung“ zu entnehmen.

Ein Anstieg des Hämoglobinwerts um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von vier Wochen ist zu vermeiden. Sollte dieser Fall dennoch eintreten, ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, damit Dynepo stets in der niedrigstmöglichen Dosierung verabreicht wird, mit der eine angemessene Behandlung der Anämiesymptome möglich ist

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 50 IE/kg dreimal pro Woche bei intravenöser Gabe bzw. 50 IE/kg zweimal pro Woche bei subkutaner Anwendung.

Möglicherweise ist die Anwendung von Erythropoetin in den ersten drei Monaten nach Beginn der Peritonealdialyse nicht erforderlich, da in diesem Zeitraum das Hämoglobin häufig ansteigt.

Vor einer Dosierungsanpassung sollte ausreichend lange gewartet werden, um das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung mit Dynepo bewerten zu können. Aufgrund der Zeit, die für die Neubildung von Erythrozyten benötigt wird, kann zwischen der Einstellung der Dosis (Einleitung, Erhöhung, Reduktion oder Abbruch) und einer signifikanten Änderung des Hämoglobinwertes ein Zeitraum von ungefähr 4 Wochen liegen. Daher sollte eine Dosisanpassung nicht öfter als einmal im Monat vorgenommen werden, außer es ist klinisch angezeigt.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend abgebrochen und dann mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden:

- Das Hämoglobin steigt auf ≥ 12 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um > 2 g/dl an.

In den folgenden Fällen sollte die Dosis um 25 % bis 50 % erhöht werden:

- Das Hämoglobin unterschreitet 10 g/dl.
- Das Hämoglobin steigt innerhalb von 4 Wochen um $< 0,7$ g/dl an.

Art der Anwendung

Dynepo kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft kann das Präparat selbst subkutan verabreicht werden.

Die benötigte wöchentliche Dosis für Dynepo ist bei subkutaner Anwendung geringer als bei intravenöser Anwendung.

Für die subkutane Injektion sollte die gesamte Länge der Nadel lotrecht in eine Hautfalte eingeführt werden, die zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird, wobei die Hautfalte während der gesamten Injektion zu halten ist.

Fertigspritze nach einmaligem Gebrauch entsorgen.

Besondere Patientengruppen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Bei älteren Patienten sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie und Niereninsuffizienz sollte, soweit möglich, die Gesamt-Hämoglobinkonzentration zwischen 7 und 9 g/dl gehalten werden.

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

Aufgrund begrenzter Erfahrung kann die Wirksamkeit und Sicherheit von Dynepo für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht beurteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz soll die Erhaltungskonzentration von Hämoglobin den in Abschnitt 4.2 empfohlenen Höchstwert der Hämoglobinzielkonzentration nicht überschreiten.

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet, wenn Erythropoese-stimulierende Mittel (ESAs) für die Erreichung eines Hämoglobin-Zielwertes von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) verabreicht wurden.

Kontrollierte klinische Studien haben keine signifikanten Vorteile einer Verabreichung von Epoetinen gezeigt, wenn die Hämoglobinkonzentration einen Wert überschreitet, der zur Kontrolle der Anämiesymptome und zur Vermeidung von Bluttransfusionen erforderlich ist.

Hypertonie

Die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden unter Hypertonie. Bei mit Dynepo behandelten Patienten kann es zu einer Blutdruckerhöhung oder einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Hypertonie kommen.

Daher ist bei Patienten, die mit Dynepo behandelt werden, auf eine engmaschige Überwachung und Kontrolle des Blutdrucks zu achten. Adäquate Blutdruckkontrollen sind vor Beginn und während der Therapie erforderlich, um akute Komplikationen wie hypertensive Enzephalopathien und in diesem Zusammenhang auftretende Komplikationen (Krampanfälle, Schlaganfall) zu vermeiden. Treten solche Reaktionen auf, ist eine umgehende ärztliche Behandlung und intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Auf plötzlich auftretende, heftige, migräneartige Kopfschmerzen als mögliches Warnsignal sollte besonders geachtet werden.

Blutdruckerhöhungen können eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln oder eine Dosiserhöhung einer bereits bestehenden antihypertensiven Medikation notwendig machen. Zusätzlich ist eine Dosisreduzierung von Dynepo in Erwägung zu ziehen. Bleiben die Blutdruckwerte weiterhin erhöht, kann eine vorübergehende Unterbrechung der Dynepo-Therapie erforderlich sein. Bei ausreichender Hypertoniekontrolle durch eine intensiviertere Hypertonietherapie, sollte die Dynepo-Therapie mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Eisen-Bestimmung

Während der Dynepo-Therapie kann sich ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel entwickeln. Dies ist der häufigste Grund für ein unzureichendes Ansprechen auf eine Erythropoetin -Therapie. Daher sollte vor und während einer Dynepo-Therapie der Eisenspeicher des Patienten, einschließlich der Transferrin-Sättigung und des Serum-Ferritins, bestimmt werden. Die Transferrin-Sättigung sollte mindestens 20% und der Ferritinwert mindestens 100 ng/ml betragen. Wenn die Transferrin-Sättigung unter 20% oder das Ferritin unter 100 ng/ml fallen, sollte Eisen verabreicht werden. Nahezu alle Patienten benötigen zusätzliches Eisen, um eine adäquat hohe Transferrin-Sättigung und Ferritin-Konzentration zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten, die zur Unterstützung der durch Dynepo stimulierten Erythrozytenbildung erforderlich sind.

Patienten, deren Anämie Epoetin-resistent oder mit 20.000 IE/Woche unzureichend behandelbar ist, müssen untersucht und zu einem Hämatologen überwiesen werden.

Patienten mit ausreichendem Eisenspeicher und unzureichendem Ansprechen auf die Dynepo-Therapie sollten auf folgende Begleiterkrankungen untersucht und gegebenenfalls behandelt werden:

- Infektion/Entzündung
- Okkulter Blutverlust
- Hyperparathyroidismus/Ostitis fibrosa cystica
- Aluminium-Intoxikation
- Hämoglobinopathien wie Thalassämie oder Sichelzellanämie
- Vitaminmangel, z.B. Folsäure- oder Vitamin B12-Mangel
- Hämolyse
- Maligne Erkrankungen, einschließlich multiples Myelom und myelodysplastisches Syndrom
- Fehlernährung

Labor-Kontrollen

Es wird empfohlen, regelmäßig ein komplettes Blutbild zu erstellen und Thrombozytenzählungen durchzuführen.

Der Hämoglobin-Spiegel sollte einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im angestrebten Zielbereich stabilisiert hat und die Erhaltungsdosis festgelegt ist. Nach jeder Dosisanpassung sollte der Hämoglobinwert ebenfalls einmal wöchentlich bestimmt werden, bis er sich im Zielbereich stabilisiert hat. Danach sollte der Hämoglobinwert in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Blutchemische Werte, einschließlich Serum-Kreatinin und –Kalium, sollten während der Dynepo-Therapie regelmäßig überprüft werden.

Sonstiges

Es empfiehlt sich, die erste Dosis unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen, da unter Erythropoetin anaphylaktoide Reaktionen auftreten können, obwohl dies bei Dynepo nicht beobachtet wurde.

Bei nephrosklerotischen Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, ist die Anwendung von Dynepo individuell abzuwägen, da die Möglichkeit einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Während der Hämodialyse können Patienten unter Dynepo-Behandlung eine vermehrte Anwendung von Antikoagulanzen benötigen, um einem Verschluss des arterio-venösen Shunts vorzubeugen.

Die missbräuchliche Anwendung von Dynepo bei Gesunden kann zu einer übermäßigen Erhöhung des Hämoglobins und des Hämatokrits führen. Dies kann zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen wurde über keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln während der Behandlung mit Dynepo berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Tierexperimentelle Studien sind unzureichend bezüglich der Auswirkungen auf die Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Bei der Verschreibung des Präparats ist bei Schwangeren Vorsicht geboten. Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft notwendig sein, sollte bei der Mutter eine begleitende Eisensubstitution in Betracht gezogen werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Dynepo in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneistoffe in die Muttermilch übergehen, ist Vorsicht bei der Anwendung von Dynepo bei stillenden Frauen geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dynepo hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 10% der Patienten kann mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gerechnet werden. Am häufigsten sind Bluthochdruck, Shunt-Thrombosen und Kopfschmerzen. Klinische Erfahrungen mit Epoetinen zeigen, dass das Risiko der Hypertonie und einer Thrombose durch eine Anpassung des Hämoglobinwertes auf 10 bis 12 g/dl reduziert werden kann.

Die Häufigkeiten von unerwünschten Nebenwirkungen während einer Dynepo-Therapie werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<u>Körpersystem</u>	<u>Häufig</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Gelegentlich</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Selten</u> <u>(>1/10.000,</u> <u><1/1.000)</u>
Störungen des Blutes und des Lymphsystems		Polyzythämie Thrombozytose	
Störungen des Nervensystems:	Kopfschmerzen		Konvulsionen
Funktionsstörungen der Gefäße:	Hypertonie		
Gastrointestinale Beschwerden:		Durchfall Übelkeit	
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:		Pruritus	
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	Gefäßzugangsbezogene Thrombosen	Schmerzen Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerz, Blutung) Grippe-ähnliche Symptome	

Erhöhungen blutchemischer Werte, einschließlich Kreatinin und Kalium, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Die Maximaldosis von Epoetin delta, die unbedenklich als Einzeldosis oder in mehrfachen Dosen angewendet werden kann, wurde nicht bestimmt.

Die Behandlung kann zu einer Polyzythämie führen, wenn der Hämoglobin-/Hämatokritwert nicht sorgfältig überprüft und die Dosis nicht entsprechend angepasst wird. Falls der empfohlene Zielbereich überschritten wird, sollte die Behandlung mit Epoetin delta solange unterbrochen werden, bis der Hämoglobin-/Hämatokritwert wieder im empfohlenen Zielbereich liegt. Die Behandlung mit Epoetin delta kann dann mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine schwere Polyzythämie auf, sind konventionelle Methoden (Phlebotomie) zur Senkung des Hämoglobin-Spiegels zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika; ATC-Code: B03XA.

Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments stimuliert. Es wirkt als mitoseanregender Faktor und Differenzierungshormon.

Die biologische Wirksamkeit von Erythropoetin nach intravenöser und subkutaner Anwendung wurde anhand von verschiedenen Tiermodellen *in vivo* (Ratten und Hunde) nachgewiesen. Nach einer Gabe

von Epoetin delta steigen die Hb-Werte und die Zahl der Erythrozyten bzw. der Reticulozyten sowie die ⁵⁹Fe-Einbaurate an.

Bezogen auf die klinische Wirkung ergaben sich in den klinischen Studien keine Hinweise auf die Bildung neutralisierender Antikörper gegen Epoetin delta beim Menschen.

Wird die Anwendung gestoppt, so werden die Ausgangswerte der erythropoetischen Parameter innerhalb einer Erholungsphase von 1-3 Monaten erreicht. Die subkutane Anwendung hatte eine ähnliche Wirkung auf die erythropoetische Stimulation wie die intravenöse Anwendung.

Patienten mit Tumorerkrankungen

Dynepo ist nicht zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen bestimmt.

Erythropoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In fünf kontrollierten Studien mit Epoetin alfa und beta sowie mit Darbepoetin alfa, an denen insgesamt 2.833 Patienten teilnahmen, wurde die Wirkung auf das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser Studien waren doppelblinde, placebokontrollierte Studien, die fünfte war eine Studie mit offenem Design. In zwei Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Hämoglobin-Zielkonzentration lag in diesen beiden Studien bei > 13 g/dl, in den anderen drei Studien bei 12 bis 14 g/dl. In der offenen Studie ergaben sich keine Unterschiede in der Überlebensrate von Patienten, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin oder in der Kontrollgruppe behandelt wurden. In den vier placebokontrollierten Studien lag die Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollgruppen. Diese Studien zeigten bei Patienten mit Anämie im Zusammenhang mit verschiedenen häufig auftretenden Tumorerkrankungen nach Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin durchgängig eine ungeklärte, statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu den Patienten in den Kontrollgruppen. Das Gesamtüberleben in den Studien konnte nicht hinreichend durch die Unterschiede in der Inzidenz von Thrombosen und damit verbundenen Komplikationen zwischen Patienten mit rekombinantem humanem Erythropoetin und Patienten in der Kontrollgruppe erklärt werden.

Desweiteren wurde ein systematischer Review unter Einbeziehung von mehr als 9.000 Tumorpatienten aus 57 klinischen Studien vorgenommen. Eine Metaanalyse der Gesamtüberlebensdaten zeigte einen Hazard Ratio-Punktschätzer von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppen (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten). Bei Patienten unter rekombinantem humanem Erythropoetin wurde ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 Studien und 6.769 Patienten) gezeigt. Es liegen daher übereinstimmende Hinweise dafür vor, dass Patienten mit Tumorerkrankungen unter der Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin bedeutsame Schäden erleiden können. Es ist unklar, inwieweit diese Ergebnisse auf Tumorpatienten unter Chemotherapie anwendbar sind, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin behandelt werden, um Hämoglobinkonzentrationen < 13 g/dl zu erreichen, da nur wenige Patienten mit diesen Merkmalen in die Datenauswertung einbezogen wurden. Überlebensrate und Tumorprogression wurden bei Tumorpatienten mit Anämie, die mit Dynepo im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz behandelt wurden, nicht untersucht. Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der oben genannten klinischen Studien für diese Patientenpopulation gelten, insbesondere im Hinblick darauf, dass die verwendeten Dosen in der renalen Indikation niedriger sind, als in der onkologischen Indikation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Anwendung von Epoetin delta wurde die Pharmakokinetik von Erythropoetin sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Das Verteilungsvolumen ist nach i.v. Anwendung fast so groß wie das Gesamtblutvolumen und liegt zwischen 0,063 und 0,097 l/kg. Bei Patienten liegt die Eliminations-Halbwertszeit zwischen 4,7 und 13,2 Stunden. Bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit um ca. 50% kürzer. Nach Gabe von

50 IE/kg bis 300 IE/kg sind noch bis zu 24 Stunden nach der Anwendung messbare Erythropoetin-Konzentrationen im Serum nachweisbar. Bei Patienten, die intravenöse Dosen von 50 IE/kg bis 300 IE/kg erhielten, steigt die Erythropoetin-Exposition nach Gabe von Epoetin delta proportional an. Nach wiederholter, dreimal wöchentlicher i.v.-Anwendung wurde keine Akkumulation von Epoetin delta beobachtet.

Bei subkutaner Anwendung treten maximale Serumkonzentrationen von Epoetin delta zwischen 8 und 36 Stunden nach der Injektion auf. Im Vergleich zur i.v.-Gabe ist die Halbwertszeit von subkutan angewendetem Epoetin delta verlängert und beträgt bei Patienten zwischen 27 und 33 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von subkutan angewendetem Epoetin delta liegt zwischen 26 und 36%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien, die mit Dynepo und Epoetin alfa an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, zeigten keine teratogene Wirkung, wiesen aber auf klassenspezifische reversible Wirkungen auf das Wachstum und die Hämatopoese bei den Nachkommen hin. In nichtklinischen Studien wurden Wirkungen nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über der maximalen Exposition beim Menschen liegend erachtet werden, was auf geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat, Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat, Heptahydrat
Polysorbat 20
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Spritzen im Umkarton lagern, um sie vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Fertigspritzen können über einen Einzelzeitraum von maximal 5 Tagen ungekühlt, aber unter 25°C gelagert werden. Das revidierte Verfalldatum für die Lagerung bei unter 25°C darf das entsprechend der 24-monatigen Haltbarkeit festgelegte Verfalldatum nicht überschreiten. Nach Ablauf der 5-tägigen Lagerung bei unter 25°C müssen die Fertigspritzen entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen aus Glas Typ I mit Bromobutyl-Kautschukstopfen, einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel mit starrem Nadelschutz aus Naturkautschuk und Polystyrol, einer Polystyrol-Kolbenstange und einem Nadelsicherheitsschutz. Erhältlich sind Packungen mit 6 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Bei subkutaner Gabe ist die Injektionsstelle bei jeder Anwendung zu wechseln.

Überprüfen Sie die Fertigspritze vor der Anwendung. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar, farblos, frei von Schwebeteilchen und von wässriger Konsistenz ist. Fertigspritze nicht schütteln. Längeres kräftiges Schütteln kann zur Denaturierung des arzneilich wirksamen Bestandteils führen.

Die Spritze ist bereits mit einem Nadelsicherheitsschutz versehen, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Betrieb der Spritze und die Spritze kann in der Vorrichtung gedreht werden. Nach Verabreichung der Injektion bedeckt der Nadelsicherheitsschutz die Nadel, wenn der Kolben freigegeben wird. Lassen Sie die Spritze hochfahren, bis die gesamte Nadel geschützt ist.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/005

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 18.03.2002
Datum der letzten Verlängerung: 18.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Detaillierte Produktinformationen finden Sie auf der Web-Seite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter <http://www.ema.europa.eu/>.

ANHANG II

**A. HERSTELLER DES ARZNEILICH WIRKSAMEN BESTANDTEILS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

A. HERSTELLER DES ARZNEILICH WIRKSAMEN BESTANDTEILS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des arzneilich wirksamen Bestandteils biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4,2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES MEDIZINPRODUKTS**

Nicht zutreffend

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich zur Durchführung der Studien und anderer Aktivitäten zur Pharmakovigilanz, wie sie im Pharmakovigilanz-Plan aufgeführt sind.

In Übereinstimmung mit der Richtlinie des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) zu Risikomanagementsystemen für Humanarzneimittel sollte ein aktualisierter Risikomanagementplan vorgelegt werden. Routineaktualisierungen des Risikomanagementplans sollten allerdings bis zum Beginn des dreijährigen PSUR-Zyklus jährlich durchgeführt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Epoetin delta

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

Eine Fertigspritze enthält 1.000 IE pro 0,5 ml (2.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils
Epoetin delta.

3. HILFSSTOFFE

Hilfsstoffe: Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat Heptahydrat,
Natriumchlorid, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung; 6 Fertigspritzen mit 0,5 ml Epoetin delta.

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur klare und farblose Lösung verwenden. Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).
Nicht einfrieren.
Spritzen im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zum einmaligen Gebrauch. Restliche Lösung nicht mehr verwenden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dynepo 1000

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTER ODER STREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml
Injektion
Epoetin delta

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. SONSTIGE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml
Injektion
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml (2.000 IE/ml)

6. SONSTIGE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 2.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Epoetin delta

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

Eine Fertigspritze enthält 2.000 IE pro 0,5 ml (4.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils
Epoetin delta.

3. HILFSSTOFFE

Hilfsstoffe: Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat Heptahydrat,
Natriumchlorid, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung; 6 Fertigspritzen mit 0,5 ml Epoetin delta.

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur klare und farblose Lösung verwenden. Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).
Nicht einfrieren.
Spritzen im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zum einmaligen Gebrauch. Restliche Lösung nicht mehr verwenden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dynepo 2000

MINDESTANGABEN AUF BLISTER ODER STREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 2.000 IE/0,5 ml
Injektion
Epoetin delta

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. SONSTIGE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dynepo 2.000 IE/0,5 ml
Injektion
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml (4.000 IE/ml)

6. SONSTIGE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 3.000 IE/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Epoetin delta

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

Eine Fertigspritze enthält 3.000 IE pro 0,3 ml Dosis (10.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

3. HILFSSTOFFE

Hilfsstoffe: Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat Heptahydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung; 6 Fertigspritzen mit 0,3 ml Epoetin delta .

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur klare und farblose Lösung verwenden. Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).
Nicht einfrieren.
Spritzen im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zum einmaligen Gebrauch. Restliche Lösung nicht mehr verwenden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dynepo 3000

MINDESTANGABEN AUF BLISTER ODER STREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 3.000 IE/0,3 ml
Injektion
Epoetin delta

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. SONSTIGE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dynepo 3.000 IE/0,3 ml
Injektion
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,3 ml (10.000 IE/ml)

6. SONSTIGE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 4.000 IE/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Epoetin delta

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

Eine Fertigspritze enthält 4.000 IE pro 0,4 ml Dosis (10.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

3. HILFSSTOFFE

Hilfsstoffe: Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat Heptahydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung; 6 Fertigspritzen mit 0,4 ml Epoetin delta.

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur klare und farblose Lösung verwenden. Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).
Nicht einfrieren.
Spritzen im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zum einmaligen Gebrauch. Restliche Lösung nicht mehr verwenden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dynepo 4000

MINDESTANGABEN AUF BLISTER ODER STREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 4.000 IE/0,4 ml
Injektion
Epoetin delta

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. SONSTIGE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dynepo 4.000 IE/0,4 ml
Injektion
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml (10.000 IE/ml)

6. SONSTIGE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 5.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Epoetin delta

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

Eine Fertigspritze enthält 5.000 IE pro 0,5 ml Dosis (10.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

3. HILFSSTOFFE

Hilfsstoffe: Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat Heptahydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung; 6 Fertigspritzen mit 0,5 ml Epoetin delta.

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur klare und farblose Lösung verwenden. Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).
Nicht einfrieren.
Spritzen im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zum einmaligen Gebrauch. Restliche Lösung nicht mehr verwenden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dynepo 5000

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTER ODER STREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 5.000 IE/0,5ml
Injektion
Epoetin delta

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. SONSTIGE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dynepo 5.000 IE/0,5 ml
Injektion
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml (10.000 IE/ml)

6. SONSTIGE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 6.000 IE/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Epoetin delta

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

Eine Fertigspritze enthält 6.000 IE pro 0,3 ml Dosis (20.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

3. HILFSSTOFFE

Hilfsstoffe: Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat Heptahydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung; 6 Fertigspritzen mit 0,3 ml Epoetin delta.

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur klare und farblose Lösung verwenden. Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).
Nicht einfrieren.
Spritzen im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zum einmaligen Gebrauch. Restliche Lösung nicht mehr verwenden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dynepo 6000

MINDESTANGABEN AUF BLISTER ODER STREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 6.000 IE/0,3ml
Injektion
Epoetin delta

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. SONSTIGE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dynepo 6.000 IE/0,3 ml
Injektion
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,3 ml (20.000 IE/ml)

6. SONSTIGE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 8.000 IE/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Epoetin delta

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

Eine Fertigspritze enthält 8.000 IE pro 0,4 ml Dosis (20.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils Epoetin delta.

3. HILFSSTOFFE

Hilfsstoffe: Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat Heptahydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung; 6 Fertigspritzen mit 0,4 ml Epoetin delta.

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur klare und farblose Lösung verwenden. Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).
Nicht einfrieren.
Spritzen im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zum einmaligen Gebrauch. Restliche Lösung nicht mehr verwenden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dynepo 8000

MINDESTANGABEN AUF BLISTER ODER STREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 8.000 IE/0,4ml
Injektion
Epoetin delta

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. SONSTIGE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dynepo 8.000 IE/0,4 ml
Injektion
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml (20.000 IE/ml)

6. SONSTIGE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 10.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Epoetin delta

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

Eine Fertigspritze enthält 10.000 IE pro 0,5 ml (20.000 IE/ml) des arzneilich wirksamen Bestandteils
Epoetin delta.

3. HILFSSTOFFE

Hilfsstoffe: Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat Heptahydrat,
Natriumchlorid, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung; 6 Fertigspritzen mit 0,5 ml Epoetin delta.

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur klare und farblose Lösung verwenden. Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).
Nicht einfrieren.
Spritzen im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zum einmaligen Gebrauch. Restliche Lösung nicht mehr verwenden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/211/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dynepo 10000

MINDESTANGABEN AUF BLISTER ODER STREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynepo 10.000 IE/0,5 ml
Injektion
Epoetin delta

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. SONSTIGE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dynepo 10.000 IE/0,5 ml
Injektion
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml (20.000 IE/ml)

6. SONSTIGE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dynepo 2.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dynepo 3.000 IE/0,3ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dynepo 4.000 IE/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dynepo 5.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dynepo 6.000 IE/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dynepo 8.000 IE/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dynepo 10.000 IE/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Epoetin delta

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Dynepo und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Dynepo beachten?
3. Wie ist Dynepo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dynepo aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST DYNEPO UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Epoetin delta ist ein menschliches Erythropoetin, das mit Hilfe einer menschlichen Zell-Linie durch ein technisches Verfahren, die so genannte Gen-Aktivierung, hergestellt wird. Epoetin delta ist ein Hormon, das die Produktion von roten Blutkörperchen im Knochenmark anregt. Rote Blutkörperchen sind sehr wichtig, da sie Hämoglobin beinhalten, ein Protein, das den Sauerstoff in Ihrem Körper verteilt.

Dynepo wird zur Behandlung der Symptome einer Blutarmut (einschließlich Müdigkeit, Schwäche und Atemnot) in Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten eingesetzt. Blutarmut (Anämie) ist eine Störung, die durch eine Verringerung der roten Blutkörperchen charakterisiert ist. Dynepo kann bei Patienten, die sich einer Dialysebehandlung (ein Verfahren zur Blutreinigung) unterziehen oder bei Patienten, die nicht dialysiert werden, angewendet werden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON DYNEPO BEACHTEN?

Dynepo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Epoetin delta oder einem der sonstigen Bestandteile von Dynepo sind,
- wenn Sie schwer kontrollierbaren Bluthochdruck haben.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Dynepo ist erforderlich

Ihr Arzt wird Ihren Hämoglobinwert engmaschig überwachen, um diesen Wert im Zielbereich von 10 bis 12 g/dl zu halten; unter Umständen wird Ihr Arzt Ihre Dynepo-Dosis entsprechend anpassen. Gelegentlich können Ihre individuellen Hämoglobinwerte unter oder über diesem empfohlenen Zielbereich liegen. In diesen Fällen passt Ihr Arzt Ihre Dosis so an, dass die Hämoglobinkonzentration nicht dauerhaft über 12 g/dl liegt, was mit einem höheren Risiko von kardiovaskulären Ereignissen (z. B. Herzanfällen) einhergehen würde.

Vor und während der Dynepo-Behandlung bedarf es einer eingehenden Überprüfung Ihres Blutdrucks. Falls Ihr Blutdruck ansteigen sollte, kann Ihr Arzt Ihnen Arzneimittel zur Senkung Ihres Blutdrucks verschreiben oder die Dosierung Ihres Arzneimittels, das Sie bereits zur Blutdruck-Senkung einnehmen, erhöhen. Es kann auch erforderlich sein, die Dynepo-Dosis zu verringern oder die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen.

Falls Sie starke Kopfschmerzen, stechende migräneartige Kopfschmerzen oder Krampfanfälle haben, sollten Sie unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen. Dies könnte die Folge eines ausgeprägten Blutdruckanstiegs sein.

Ihr Arzt wird während der Behandlung mit Dynepo Ihren Eisen-Spiegel im Blut messen und Ihnen gegebenenfalls Eisenpräparate verschreiben.

Ihr Arzt wird bei Ihnen verschiedene Blutwerte überprüfen, unter anderem Kreatinin und Kalium.

Während der Dialyse ist häufig eine Dosiserhöhung der blutgerinnungshemmenden Präparate erforderlich, da die zunehmende Zahl der roten Blutkörperchen einen Verschluss der Dialyseschläuche durch Blutgerinnsel verursachen kann.

Die Anwendung von Dynepo kann für Patienten unter 18 Jahren und Patienten mit Nieren- oder Leberproblemen ungeeignet sein.

Dynepo darf nicht von gesunden Personen verwendet werden. Es können schwere, lebensbedrohliche Herz-Kreislaufprobleme auftreten.

Dynepo ist nicht zur Anwendung bei Krebspatienten zugelassen.

Bei Einnahme/Anwendung von Dynepo mit anderen Arzneimitteln:

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bisher wurden während der Behandlung mit Dynepo keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet.

Bei Anwendung von Dynepo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nahrungsmittel und Getränke haben keinen Einfluss auf Dynepo.

Schwangerschaft und Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie schwanger sind, stillen oder glauben schwanger zu sein. Ihr Arzt wird erwägen, welche Behandlung während Ihrer Schwangerschaft die beste für Sie ist.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

3. WIE IST DYNEPO ANZUWENDEN?

Ihr Arzt besitzt Erfahrung in der Behandlung von Nierenerkrankungen und der Anwendung von Erythropoetin. Ihre erste Dosis wird unter medizinischer Aufsicht verabreicht werden, da in seltenen Fällen allergische Reaktionen auftreten können.

Das Ziel der Dynepo-Behandlung besteht darin, Ihren Hämoglobin-Spiegel innerhalb des Zielbereichs von 10 bis 12 g/dl aufrechtzuerhalten. Dynepo kann intravenös (in eine Vene) oder subkutan (unter die Haut) verabreicht werden. Bei nicht hämodialysepflichtigen Patienten, bei denen kein Gefäßzugang liegt, wird Dynepo gewöhnlich subkutan angewendet.

Bei subkutaner Anwendung ist die Injektionsstelle bei jeder Injektion zu wechseln.

Die Dosierung von Dynepo wird von Ihrem Arzt bestimmt und Ihren individuellen Bedürfnissen angepasst.

Ihr Arzt sollte Ihre Hämoglobinkonzentration in einem Zielbereich von 10 bis 12 g/dl halten. Gelegentlich können Ihre individuellen Hämoglobinwerte unter oder über dem empfohlenen Zielbereich liegen; ein Wert von 12 g/dl sollte jedoch nicht dauerhaft überschritten werden. Ihr Arzt wird Sie engmaschig überwachen, damit Dynepo stets in der niedrigstmöglichen Dosis verabreicht wird, mit der die Anämiesymptome angemessen behandelt werden.

Wenden Sie Dynepo stets genau nach den Anweisungen Ihres Arztes an. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die übliche Anfangsdosis beträgt 50 IE/kg dreimal wöchentlich bei intravenöser Anwendung und 50 IE/kg zweimal wöchentlich bei subkutaner Anwendung.

Von Ihrem Arzt wird danach die Erhaltungsdosis festgelegt, um Ihren Hämoglobinspiegel innerhalb des Zielbereichs zu halten.

Zwischen der Gabe und einer Besserung Ihrer Anämie können ungefähr 4 Wochen vergehen. Dies liegt vor allem an der Zeit, die für die Bildung neuer roter Blutkörperchen benötigt wird. Ihr Arzt wird wahrscheinlich die Dosierung nicht häufiger als einmal im Monat ändern.

Nach jeder Dosierungsänderung werden häufige Bluttests durchgeführt (einmal pro Woche), bis Ihr Hämoglobinspiegel im Zielbereich liegt. Ihr Hämoglobinspiegel sollte dann in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Üblicherweise handelt es sich bei der Dynepo-Therapie um eine Langzeitbehandlung.

Wenn Sie eine größere Menge von Dynepo angewendet haben, als Sie sollten

Dynepo kann in einem breiten Dosisbereich angewendet werden. Wenn Sie sich versehentlich zu viel verabreicht haben, informieren Sie Ihren Arzt. Es kann erforderlich sein, Ihre Blutwerte zu überprüfen.

Wenn Sie die Anwendung von Dynepo vergessen haben

Verabreichen Sie sich keine doppelte Dosis, um die vergessene Einzeldosis nachzuholen.

Verabreichen Sie sich Ihre nächste Dosis zur gewohnten Zeit.

Wenn Sie die Anwendung von Dynepo abbrechen

Setzen Sie Dynepo erst dann ab, wenn Sie die Auswirkungen mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen haben.

Selbstinjektion von Dynepo

Ihr Arzt kann der Ansicht sein, dass es für Sie am besten ist, wenn Sie Dynepo selbst spritzen. Ihr Arzt oder die Krankenschwester wird Ihnen zeigen, wie Sie es selbst spritzen. Versuchen Sie nicht, es sich selbst zu verabreichen, wenn Sie noch keine entsprechende Schulung erhalten haben.

Wie Sie Dynepo selbst spritzen können, entnehmen Sie bitte den Hinweise am Ende der Gebrauchsinformation.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Dynepo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Dynepo sind (bei 1 bis 10% der Patienten):

- Erhöhung des Blutdrucks. Auch bei Patienten mit normalem Blutdruck kann eine deutliche Erhöhung des Blutdrucks auftreten. Ein bereits bestehender Bluthochdruck kann sich verschlechtern (siehe 2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Dynepo beachten?).
- Bei einer Hämodialyse-Behandlung können sich im Rahmen der Besserung Ihrer Anämie (Zunahme der roten Blutkörperchen) die Dialyse-Schläuche durch Blutgerinnsel verschließen. Um einem Verschluss vorzubeugen, ist häufig eine Dosiserhöhung Ihrer blutgerinnungshemmenden Präparate erforderlich.
- Kopfschmerzen.

Andere Nebenwirkungen treten weniger häufig auf (bei 0,1 bis 1% der Patienten): Juckreiz, Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Wundsein und Blutung), Grippe-ähnliche Symptome, Durchfall, Übelkeit.

Über Krampfanfälle wurde selten berichtet (in weniger als 1 von 1000 Patienten).

Unter Dynepo kann sich auch die Zusammensetzung Ihres Blutes verändern. Dazu gehört die Erhöhung der Zahl der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen.

Es können sich auch die Serumwerte in Ihrem Blut verändern, einschließlich einer Erhöhung der Kreatinin- und Kalium-Spiegel.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST DYNEPO AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Fertigspritze und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Spritzen im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Fertigspritzen können über einen Einzelzeitraum von maximal 5 Tagen ungekühlt, aber unter 25°C gelagert werden. Der 5-tägige Zeitraum muss vor dem auf dem Karton und Etikett der Spritze nach ‚EXP‘ angegebenen Verfalldatum enden. Nach Ablauf der 5-tägigen Lagerung bei unter 25°C müssen die Fertigspritzen entsorgt werden.

Die Lösung ist klar, farblos, von wässriger Konsistenz und frei von Schwebeteilchen. Verwenden Sie Dynepo nicht, wenn die Lösung trüb ist oder wenn Schwebeteilchen sichtbar sind. Die Fertigspritze vor der Anwendung nicht schütteln.

Fertigspritze nach einmaligem Gebrauch entsorgen.

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker nach Entsorgungsmöglichkeiten von Arzneimitteln, die nicht mehr benötigt werden. Diese Maßnahmen tragen zum Umweltschutz bei.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Dynepo enthält:

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Epoetin delta. 0,5 ml der Lösung von Dynepo 1.000 enthalten 1.000 IE (Internationale Einheiten) (2.000 IE/ml), 0,5 ml der Lösung von Dynepo 2.000 enthalten 2.000 IE (4.000 IE/ml), 0,3 ml der Lösung von Dynepo 3.000 enthalten 3.000 IE (10.000 IE/ml), 0,4 ml der Lösung von Dynepo 4.000 enthalten 4.000 IE (10.000 IE/ml), 0,5 ml der Lösung von Dynepo 5.000 enthalten 5.000 IE (10.000 IE/ml), 0,3 ml der Lösung von Dynepo 6.000 enthalten 6.000 IE (20.000 IE/ml), 0,4 ml der Lösung von Dynepo 8.000 enthalten 8.000 IE (20.000 IE/ml), oder 0,5 ml der Lösung von Dynepo 10.000 enthalten 10.000 IE (20.000 IE/ml) Epoetin delta.
- Die sonstigen Bestandteile von Dynepo sind: Natriumdihydrogenphosphat (Monohydrat), Dinatriumhydrogenphosphat (Heptahydrat), Polysorbat 20, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Dynepo enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wie Dynepo aussieht und Inhalt der Packung:

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Die Dosierung der Lösung ist:

- 1.000 IE in 0,5 ml
- 2.000 IE in 0,5 ml
- 3.000 IE in 0,3 ml
- 4.000 IE in 0,4 ml
- 5.000 IE in 0,5 ml
- 6.000 IE in 0,3 ml
- 8.000 IE in 0,4 ml
- 10.000 IE in 0,5 ml

Erhältlich sind Packungen mit 6 Fertigspritzen.

Dynepo ist eine klare, farblose und wasserähnliche Lösung für Injektionszwecke, die Epoetin delta enthält.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Der pharmazeutische Unternehmer von Dynepo ist Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Großbritannien.

Der Hersteller ist Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Schweden.

Für weitere Informationen über das Arzneimittel, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien,

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Großbritannien/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
Britania/Velika Britanija/Vel'ká
Británia/Iso-Britannia/Storbritannien
Tel/Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh: +44 1256 894 894

Deutschland

Shire Deutschland GmbH
Siegburger Str. 229b
50679 Köln
Tel.: + 49 (0) 221 8 02 50 - 0

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im.

Detaillierte Produktinformationen finden Sie auf der Web-Seite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter <http://www.ema.europa.eu/>.

Informationen zur Selbstinjektion

Dieser Abschnitt enthält Hinweise zur Selbstinjektion von Dynepo. Es ist wichtig, dass Sie erst dann versuchen, sich die Spritze selbst zu setzen, wenn Sie von Ihrem Arzt oder der Krankenschwester spezielle Anweisungen erhalten haben. Dynepo ist mit einem Nadelschutz versehen; Ihr Arzt oder die Krankenschwester wird Ihnen zeigen, wie Sie damit umgehen. Wenn Sie nicht sicher sind, wie Sie selbst injizieren sollen oder noch Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder die Krankenschwester.

Wie verabreiche ich mir selbst die Dynepo-Spritze?

Sie können sich die Injektion in das Gewebe unter der Haut selbst geben. Das nennt man eine subkutane Injektion. Ihre Dynepo-Dosis kann schwanken, entsprechend Ihrem Körpergewicht und wie gut Sie auf die Behandlung ansprechen. Ihr Arzt oder die Krankenschwester wird Ihnen sagen, welche Dosis Dynepo Sie benötigen und wie häufig Sie es spritzen sollen.

Erforderliche Gegenstände

Für die subkutane Injektion benötigen Sie eine neue Fertigspritze Dynepo mit Nadelschutz.

Was muss ich vor einer subkutanen Injektion von Dynepo tun?

1. Nehmen Sie Ihre Dynepo Fertigspritze aus dem Kühlschrank.
2. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.
3. Überprüfen Sie, ob die Dosis der Dosis entspricht, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat.
4. Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (EXP:). Sie dürfen die Fertigspritze nicht verwenden, wenn der letzte Tag des auf dem Verfalldatum gezeigten Monats überschritten ist.
5. Überprüfen Sie das Aussehen von Dynepo. Die Lösung muss klar sein. Wenn sie trübe ist oder Schwebeteilchen enthält, darf sie nicht verwendet werden.
6. Lassen Sie die Fertigspritze 30 Minuten stehen oder halten Sie sie einige Minuten vorsichtig in der Hand, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann. Dynepo darf **nicht** auf andere Weise erwärmt werden (beispielsweise in der Mikrowelle oder in heißem Wasser).
7. Die Abdeckung der Spritze darf **erst** entfernt werden, wenn Sie bereit zur Injektion sind.
8. **Waschen Sie sich gründlich die Hände.**

Setzen Sie sich an einen bequemen und hellen Platz, wo Sie die Dynepo Fertigspritze leicht erreichen können.

Wie bereite ich meine Dynepo-Injektion vor?

Vor der Injektion von Dynepo gehen Sie wie folgt vor:

1. Halten Sie das Spritzenset an den Seiten fest und entfernen Sie die Plastikabdeckung und den Gummischutz vorsichtig (ohne zu drehen) von der Nadel. Ziehen Sie sie gerade ab. Sie dürfen die Nadel dabei nicht berühren und nicht auf den Kolben drücken.
2. Unter Umständen sehen Sie in der Fertigspritze ein kleines Luftbläschen. Sie müssen das Luftbläschen vor der Injektion nicht entfernen. Die Injektion der Lösung mit dem Luftbläschen ist ungefährlich.
3. Sie können die Fertigspritze jetzt verwenden.

Wohin sollte ich meine Injektion verabreichen?

Die am besten geeigneten Stellen für die Selbstinjektion sind:

- die Oberseite des Oberschenkels und
- der Bauch, mit Ausnahme des Nabelbereichs.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle, damit keine Entzündungen entstehen. Wenn eine andere Person die Injektion für Sie verabreicht, kann die Injektion auch in die Rückseite der Arme gesetzt werden.

Wie verabreiche ich meine Injektion?

1. Reinigen Sie Ihre Haut, und drücken Sie die Haut zwischen Daumen und Zeigefinger etwas zusammen, ohne sie zu quetschen.
2. Stechen Sie die Nadel vollständig in die Haut, wie Ihr Arzt oder die Krankenschwester es Ihnen gezeigt hat.
3. Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzustellen, dass Sie kein Blutgefäß angestochen haben. Wenn Sie Blut in der Spritze sehen, ziehen Sie die Nadel heraus, und stechen Sie sie an einer anderen Stelle wieder ein.
4. Drücken Sie langsam und gleichmäßig auf den Kolben, indem Sie den Spritzenzylinder fassen, und dabei die Haut weiterhin zusammengedrückt halten.
5. Stellen Sie sicher, dass Sie nur die Menge verabreichen, die Ihnen Ihr Arzt oder die Krankenschwester mitgeteilt hat.
6. Nach der Injektion der Flüssigkeit entfernen Sie die Nadel und lassen Ihre Haut los.
7. Lassen Sie den Kolben los, so dass sich die Spritze in der Vorrichtung nach oben bewegen kann, bis die gesamte Nadel geschützt ist.
8. Verwenden Sie jede Spritze nur für jeweils eine Injektion.

Nicht vergessen:

Bei Problemen können Sie sich jederzeit an Ihren Arzt oder die Krankenschwester wenden und um Hilfe und Rat bitten.

Entsorgung gebrauchter Spritzen

Ihre Dynepo-Spritze ist mit einem Nadelschutz versehen, der Nadelstichverletzungen nach dem Gebrauch verhindert. Deshalb sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung zu beachten.