

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 1.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 1.000 IU ανά 0,5 ml δόσης (2.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

Η δέλτα εποετίνη παράγεται στα ανθρώπινα κύτταρα (HT-1080) με τεχνολογία ενεργοποίησης γονιδίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο και υδαρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dynepo ενδείκνυται για τη θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) σε ενήλικους ασθενείς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Dynepo θα πρέπει να αρχίζει από ιατρούς οι οποίοι έχουν εμπειρία στη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με XNA.

Η δοσολογία του Dynepo πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα προκειμένου να επιτευχθούν επίπεδα αιμοσφαιρίνης εντός του στόχου-εύρους των 10-12 g/dL.

Τα συμπτώματα και οι επιπτώσεις της αναιμίας μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη γενική σοβαρότητα της ασθένειας. Απαιτείται αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης σε κάθε περίπτωση για κάθε ανεξάρτητο ασθενή. Το Dynepo πρέπει να χορηγείται είτε υποδερμικά, είτε ενδοφλεβίως, ώστε να μην υπάρξει αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή πάνω από 12 g/dL (7,5 mmol/L). Η υποδερμική χρήση προτιμάται σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ώστε να αποφεύγεται η διάτρηση περιφερειακών φλεβών.

Λόγω της διαφοροποίησης μεταξύ των ασθενών, μπορεί να παρατηρηθούν κατά περιπτώσεις ανεξάρτητες τιμές αιμοσφαιρίνης για έναν ασθενή πάνω και κάτω από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Η διαφοροποίηση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπιστεί με διαχείριση της δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το επίπεδο-στόχος της αιμοσφαιρίνης των 10 g/dL (6,2 mmol/l) έως 12g/dL (7,5mmol/l). Τυχόν παράταση επιπέδου αιμοσφαιρίνης άνω του 12 g/dL (7.5 mmol/l) θα πρέπει να αποφεύγεται. Παρακάτω περιγράφεται οδηγός για την κατάλληλη ρύθμιση δόσης στην περίπτωση που η αιμοσφαιρίνη υπερβεί την τιμή των 12 g/dL (7,5mmol/l) (δείτε την ενότητα Διαχείρισης δόσης παρακάτω).

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή άνω των 2g/dL (1,25 mmol/l) σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν λάβει χώρα, πρέπει να γίνει κατάλληλη ρύθμιση δόσης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται το ελάχιστο κατάλληλο επίπεδο δόσης Dynepo για την παροχή επαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων της αναιμίας.

Διαχείριση δόσης

Η δόση έναρξης είναι 50 IU/kg, 3 φορές την εβδομάδα εφόσον χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Αν χορηγηθεί υποδορίως η δόση είναι 50 IU/kg, 2 φορές την εβδομάδα.

Ίσως δεν είναι αναγκαία η χρήση ερυθροποιητίνης κατά τους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη της περιτοναϊκής αιμοδιύλισης επειδή κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος συχνά παρουσιάζεται αύξηση της αιμοσφαιρίνης.

Πριν από την προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να δοθεί επαρκής χρόνος προκειμένου να προσδιορισθεί η ανταπόκριση του ασθενή σε μια δοσολογία του Dynepo. Επειδή απαιτείται κάποιος χρόνος για την ερυθροποίηση, μπορεί να χρειασθεί ένα διάστημα 4 περίπου εβδομάδων από το χρόνο προσαρμογής της δόσης (έναρξη, αύξηση, μείωση ή διακοπή) μέχρι μιας σημαντικής αλλαγής στην αιμοσφαιρίνη. Συνεπώς, η προσαρμογή της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από μια φορά το μήνα, εκτός και αν ενδείκνυται κλινικά.

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 25% - 50% ή θα πρέπει να γίνει προσωρινή διακοπή της θεραπείας και επανέναρξή της με χαμηλότερη δόση, εάν:

- Η αιμοσφαιρίνη φτάσει σε τιμή ≥ 12 g/dl ή
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι > 2 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά 25 % – 50 % εάν:

- Η τιμή της αιμοσφαιρίνης πέσει κάτω από < 10 g/dl και
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 0,7 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Χορήγηση

Το Dynepo μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή υποδορίως. Η υποδόρια χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από εκπαίδευση από επαγγελματία ιατρό.

Η απαιτούμενη εβδομαδιαία δόση του Dynepo είναι μικρότερη όταν το Dynepo χορηγείται υποδορίως σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Για υποδόρια ένεση, όλο το μήκος της βελόνας πρέπει να εισαχθεί κάθετα σε μια πτυχή του δέρματος, η οποία να συγκρατείται μεταξύ αντίχειρα και δείκτη· η πτυχή του δέρματος θα πρέπει να συγκρατείται καθ' όλη τη διάρκεια της ένεσης.

Η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί μετά την αρχική εφάπαξ χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη ρύθμιση της αναιμίας που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν απαιτείται κάποια ειδική ρύθμιση της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική νόσο και νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει, όπου είναι δυνατό, να διατηρείται η ολική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7 και 9 g/dl.

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Dynepo δεν μπορούν να αξιολογηθούν για ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μη ελεγχόμενη υπέρταση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση συντήρησης αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει το άνω όριο της στοχευόμενης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης που συνιστάται στην ενότητα 4.2.

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και καρδιαγγειακών επεισοδίων όταν οι παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (ΠΔΕ) χορηγήθηκαν για επίτευξη τιμής αιμοσφαιρίνης άνω των 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη που αποδίδονται στη χορήγηση εποετίνης όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αυξηθεί πέρα από το επίπεδο που είναι αναγκαίο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αποφυγή μετάγγισης αίματος.

Υπέρταση

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν κάποιο ιστορικό υπέρτασης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με Dynepo μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσεως ή επιδείνωση της υπάρχουσας υπέρτασης.

Γι' αυτό σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με το Dynepo, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για τη στενή παρακολούθηση και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής προκειμένου να αποφευχθούν οξείες επιπλοκές όπως υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και οι σχετιζόμενες με αυτή επιπλοκές (σπασμοί, εγκεφαλικό επεισόδιο). Αν παρουσιασθούν αυτές οι αντιδράσεις, απαιτείται άμεση φροντίδα από ένα ιατρό και μονάδα εντατικής θεραπείας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε ξαφνικές διαξιφιστικές ημικρανιακού τύπου κεφαλαλγίες σαν ένα πιθανό σημείο προειδοποίησης.

Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσεως μπορεί να απαιτούν αγωγή με αντιυπερτασικά φάρμακα ή αύξηση της δοσολογίας της υπάρχουσας αντιυπερτασικής αγωγής. Επιπλέον χρειάζεται να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της χορηγούμενης δόσης του Dynepo. Στην περίπτωση που τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως παραμένουν υψηλά, μπορεί να απαιτηθεί παροδική διακοπή της θεραπείας με Dynepo.

Εφόσον ελεγχθεί η υπέρταση με πιο εντατική θεραπεία, τότε μπορεί να ξαναρχίσει η αγωγή με Dynepo σε μειωμένη δοσολογία.

Υπολογισμός σιδήρου

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Dynepo μπορεί να παρουσιασθεί απόλυτη ή λειτουργική έλλειψη σιδήρου. Αυτή είναι η πλέον συνήθης αιτία ελλιπούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με ερυθροποιητίνη.

Γι' αυτό θα πρέπει να εκτιμώνται οι αποθήκες σιδήρου του ασθενή συμπεριλαμβανομένου του κορεσμού της τρανσφερρίνης και της φερριτίνης ορού πριν από την αγωγή με Dynepo και κατά τη διάρκεια αυτής. Ο κορεσμός τρανσφερρίνης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20% και η φερριτίνη κατ' ελάχιστον 100 ng/ml. Εφόσον ο κορεσμός τρανσφερρίνης μειωθεί κάτω από 20% ή στην περίπτωση που η τιμή της φερριτίνης είναι μικρότερη από 100 ng/ml, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί σίδηρος.

Ουσιαστικά, τελικά σε όλους τους ασθενείς θα απαιτηθεί συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου προκειμένου να αυξηθεί ή να διατηρηθεί ο κορεσμός τρανσφερρίνης και η φερριτίνη σε επίπεδα τα οποία θα υποστηρίξουν επαρκώς την ερυθροποίηση που διεγείρεται από το Dynepo.

Η αναιμία σε ασθενείς ανθεκτικούς στην εποετίνη ή σε ασθενείς που υποανταποκρίνονται με αποτυχία να αποκριθούν στις 20.000 IU εβδομαδιαίως πρέπει να διερευνάται, συμπεριλαμβανόμενης και της παραπομπής σε κάποιο αιματολόγο.

Σε ασθενή πλήρη σιδήρου με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με Dynepo, θα πρέπει να εκτιμηθούν και να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά, εφόσον είναι αναγκαίο, οι ακόλουθες καταστάσεις:

- Λοίμωξη/φλεγμονή
- Μη εμφανής απώλεια αίματος
- Υπερπαραθυρεοειδισμός/κυστική ινώδης οστεΐτις
- Δηλητηρίαση από αργίλιο
- Αιμοσφαιρινοπάθειες όπως μεσογειακή αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία

- Έλλειψη βιταμινών, π.χ. φολλικού οξέος ή ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂
- Αιμόλυση
- Κακοήθη νοσήματα συμπεριλαμβανόμενου του πολλαπλού μυελώματος και του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
- Υποσιτισμός

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Συνιστάται όπως διενεργείται τακτικά γενική αίματος και αιμοπεταλίων.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθούν στον προτεινόμενο στόχο-εύρος και να εδραιωθεί η δόση συντήρησης. Μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης, η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει και πάλι να προσδιορίζεται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθεί στο στόχο-εύρος. Στη συνέχεια θα πρέπει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να παρακολουθούνται σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

Οι βιοχημικές τιμές του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την αγωγή με Dynepo τακτικά.

Άλλα

Αφού μπορεί να παρουσιασθούν αναφυλακτικές αντιδράσεις με την ερυθροποιητίνη, μολονότι δεν έχει παρατηρηθεί με το Dynepo, συνιστάται όπως η πρώτη δόση χορηγηθεί κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Η χρήση του Dynepo σε ασθενείς με νεφροσκλήρυνση που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα, αφού δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί με βεβαιότητα μια πιθανή επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με Dynepo μπορεί να απαιτηθεί αυξημένη αντιπηκτική αγωγή για να προληφθεί η θρόμβωση της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.

Κατάχρηση της εποετίνης από υγιή άτομα μπορεί να προκαλέσει υπερβολική αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Αυτό μπορεί να συνδέεται με επικίνδυνες για τη ζωή καρδιαγγειακές επιπλοκές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Κατά την αγωγή με Dynepo στην πορεία των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε έγκυες γυναίκες.

Σε περίπτωση που χορηγηθεί κατά την κύηση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη υποκατάσταση σιδήρου για τη μητέρα.

Γαλουχία: Δεν είναι γνωστό αν το Dynepo απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ανθρώπων. Επειδή πολλές ουσίες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, απαιτείται προσοχή όταν το Dynepo χορηγείται σε θηλάζουσες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Dynepo δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά προσέγγιση 10% των ασθενών αναμένεται να αντιμετωπίσει μια ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο. Οι πλέον κοινές είναι η υπέρταση, η ξέσπασμα σχετιζόμενο με θρόμβωση και κεφαλαλγία. Η κλινική εμπειρία με τις εποετίνες δείχνει ότι ο κίνδυνος για υπέρταση και θρόμβωση μπορεί να μειωθεί με τιτλοδότηση της δόσης ούτως ώστε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης να διατηρηθούν μεταξύ 10 και 12 g/dl.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Dynepo παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<u>Σύστημα του σώματος</u>	<u>Συχνές (>1/100, <1/10)</u>	<u>Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)</u>
<u>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</u>		Πολυκυτταραιμία Θρομβοκυττάρωση	
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</u>	Κεφαλαλγία		Σπασμοί
<u>Αγγειακές διαταραχές:</u>	Υπέρταση		
<u>Γαστρεντερικές διαταραχές:</u>		Διάρροια Ναυτία	
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</u>		Κνησμός	
<u>Γενικές διαταραχές και συνθήκες στη θέση χορήγησης:</u>	Θρόμβωση σχετιζόμενη με την προσπέλαση	Άλγος Αντίδραση στη θέση της ενέσεως (π.χ. άλγος, αιμορραγία) Σύνδρομο όμοιο με της γρίπης (γριπώδες σύνδρομο)	

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στις τιμές των βιοχημικών εξετάσεων του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. κεφ. 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει προσδιορισθεί η μέγιστη δόση της δέλτα εποετίνης που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις.

Η αγωγή μπορεί να καταλήξει σε πολυκυτταραιμία εφόσον δεν παρακολουθηθούν προσεκτικά η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης και δεν ρυθμισθεί σωστά η δόση. Αν γίνει υπέρβαση του συνιστώμενου στόχου-εύρους, θα πρέπει να διακοπεί παροδικά η αγωγή δέλτα εποετίνης μέχρι να επανέλθουν στο συνιστώμενο στόχο-εύρος η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης. Στη συνέχεια η δέλτα εποετίνη μπορεί να επανεισαχθεί σε μικρότερη δοσολογία (βλ. κεφ. 4.2).

Αν παρουσιασθεί σοβαρή πολυκυτταραιμία συνιστώνται οι συμβατικές μέθοδοι (φλεβοτομή) για να μειωθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικό, κωδικός ATC: B03XA.

Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία διεγείρει το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα από τη δεξαμενή των αρχέγονων κυττάρων. Δρα ως διεγερτικός παράγοντας της μίτωσης και ως ορμόνη προκαλούσα διαφοροποίηση.

Μετά την ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση η βιολογική δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης έχει αποδειχθεί σε ποικίλα μοντέλα ζώων *in vivo* (αρουραίους και σκύλους). Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης, αυξάνει ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων καθώς επίσης και ο ρυθμός πρόσληψης του ⁵⁹Fe.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, με βάση την κλινική ανταπόκριση δεν υπήρξαν ενδείξεις ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της δέλτα εποετίνης στον άνθρωπο.

Όταν διακοπεί η χορήγηση, οι ερυθροποιητικές παράμετροι επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα εντός 1 έως 3 μηνών της περιόδου αποκατάστασης. Η υποδόρια χορήγηση εμφανίζει την ίδια διέγερση της ερυθροποίησης όπως και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Ασθενείς με καρκίνο

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη διαχείριση αναιμίας που σχετίζεται με καρκίνο.

Η ερυθροποιητίνη είναι παράγοντας ανάπτυξης που διεγείρει κυρίως την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι υποδοχείς της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκφράζονται στην επιφάνεια διαφόρων κυττάρων όγκων.

Εξετάστηκε η επιβίωση και η ανάπτυξη όγκου σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες της εποετίνης άλφα, βήτα και της δαρβεποετίνης άλφα σε σύνολο 2.833 ασθενών, από τις οποίες μελέτες οι τέσσερις ήταν διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) και μία ήταν μελέτη ανοικτής ετικέτας. Δύο από τις μελέτες αφορούσαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Η στοχευόμενη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε δύο μελέτες ήταν > 13 g/dL, ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν 12-14 g/dL. Στη μελέτη ανοικτής ετικέτας δεν υπήρξε διαφορά στην όλη επιβίωση μεταξύ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και σ' αυτούς της ομάδας ελέγχου. Στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) μελέτες, οι αναλογίες κινδύνου για τη γενική επιβίωση ποίκιλλαν μεταξύ 1,25 και 2,47 προς όφελος των μαρτύρων. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει συνεπή μη εξηγήσιμη στατιστικά σημαντική υπέρβαση θνητότητας σε ασθενείς που πάσχουν από αναιμία σχετιζόμενη με διάφορους κοινούς καρκίνους, οι οποίοι έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η έκβαση της γενικής επιβίωσης στις δοκιμές δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί ικανοποιητικά με διαφορές στο ποσοστό περιστατικών της θρόμβωσης και των σχετιζόμενων επιπλοκών μεταξύ αυτών που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και αυτών που ήταν στην ομάδα ελέγχου.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριλάμβανε περισσότερους από 9000 ασθενείς με καρκίνο που συμμετείχαν σε 57 κλινικές μελέτες. Η μετά-ανάλυση των δεδομένων γενικής επιβίωσης παρήγαγε ένα σημείο υπολογισμού αναλογίας κινδύνου προς όφελος της ομάδας ελέγχου (95% ΔΕ: 0,99, 1,18, 42 δοκιμές και 8167 ασθενείς). Αυξημένος σχετικός κίνδυνος θρομβολυτικών συμβαμάτων (RR 1,67, 95% ΔΕ: 1,35, 2,06, 35 δοκιμές και 6769 ασθενείς) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Συνεπώς, υπάρχει συνεπής απόδειξη για να υπονοηθεί ότι μπορεί να υπάρξει σημαντική βλάβη σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Η έκταση στην οποία μπορεί να ισχύουν αυτές οι εκβάσεις για τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για την επίτευξη συγκεντρώσεων

αιμοσφαιρίνης μικρότερων των 13 g/dL, δεν είναι ξεκάθαρο διότι ελάχιστοι ασθενείς μ' αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν συμπεριληφθεί στα δεδομένα που ανασκοπήθηκαν. Δεν έχουν ερευνηθεί οι εκβάσεις της επιβίωσης και εξέλιξης όγκων σε ασθενείς με καρκίνο που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Dynero για αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η έκταση στην οποία οι εκβάσεις που έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να ισχύουν γι' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν είναι ξεκάθαρη, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη ότι οι δόσεις που χορηγήθηκαν για τη νεφρική ένδειξη είναι χαμηλότερες απ' αυτές που ισχύουν για την ένδειξη καρκίνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης εξετάστηκε η φαρμακοκινητική της ερυθροποιητίνης τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής προσεγγίζει τον ολικό όγκο αίματος και κυμαίνεται από 0,063 έως 0,097 l/kg. Στους ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης κυμαίνεται από 4,7 έως 13,2 ώρες. Στα υγιή άτομα ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 50% περίπου μικρότερος. Στον ορό διατηρούνται μετρήσιμες συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης η έκθεση στην ερυθροποιητίνη αυξάνει αναλογικά, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις των 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της δέλτα εποετίνης μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση, 3 φορές την εβδομάδα. Μετά την υποδόρια χορήγηση της δέλτα εποετίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται 8 έως 36 ώρες από την ένεση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της δέλτα εποετίνης μετά την υποδόρια χορήγηση είναι παρατεταμένος σε σύγκριση με εκείνο της ενδοφλέβιας χορήγησης και κυμαίνεται στους ασθενείς από 27 έως 33 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της υποδόρια χορηγούμενης δέλτα εποετίνης είναι μεταξύ 26% και 36%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα που πραγματοποιήθηκαν τόσο με Dynero όσο και με άλφα εποετίνη σε εγκύους θήλεις αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν κάποια τερατογόνο δράση. Ωστόσο καταδείχθηκαν αναστρέψιμες επιδράσεις στους απογόνους στην ανάπτυξη και αιμοποίηση, οι οποίες έχουν σχέση με αυτή την κατηγορία.

Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις μόνο σε συγκεντρώσεις που θεωρούνται ότι υπερβαίνουν αρκετά τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, κάτι που υποδεικνύει μικρή σημασία στην κλινική πράξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium phosphate monobasic, monohydrate
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate
Polysorbate 20
Sodium chloride
Ενέσιμο υδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω απουσίας μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C). Να μην καταψύχεται. Διατηρείτε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για προστασία από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες που δεν έχουν ανοιχθεί μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψυγείου, αλλά σε θερμοκρασία κάτω των 25°C για συνολική μέγιστη περίοδο 5 ημερών. Η αναθεωρημένη ημερομηνία λήξης της αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερομηνία λήξης που έχει ορισθεί σύμφωνα με τη 24μηνια διάρκεια ζωής του προϊόντος. Μετά το πέρας των 5 ημερών αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C οι προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να απορρίπτονται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα υδρολυτικής κλάσης I με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου, βελόνα 27 gauge από ανοξείδωτο ατσάλι με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης από άκαμπτο φυσικό καουτσούκ και πολυστυρένιο, έμβολο από πολυστυρένιο και προστατευτικό περίβλημα βελόνης. Διατίθεται σε συσκευασία των 6 προγεμισμένων συριγγών.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης χρησιμοποιηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος ή υπολείμματος που προκύπτει από τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν και άλλος χειρισμός του προϊόντος

Οποιοδήποτε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Όταν χορηγείται υποδορίως, το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται σε κάθε χορήγηση.

Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο, ελεύθερο ορατών σωματιδίων και αν η συνεκτικότητά του μοιάζει μ' αυτή του ύδατος.

Μην ανακινείτε τη σύριγγα. Παρατεταμένη, έντονη ανατάραξη δυνατόν να μετουσιώσει τη δραστηριότητα.

Η σύριγγα έχει προσυναρμολογηθεί και διαθέτει προστατευτικό περίβλημα βελόνας προς αποφυγή τραυματισμών. Αυτό δεν επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία της σύριγγας, η οποία μπορεί να περιστραφεί στη συσκευή. Χορηγήστε την απαιτούμενη ποσότητα. Μετά την πραγματοποίηση της ένεσης, το προστατευτικό περίβλημα θα καλύψει τη βελόνα κατά την απελευθέρωση του εμβόλου. Αφήστε τη σύριγγα να κινηθεί προς τα επάνω έως ότου καλυφθεί ολόκληρη η βελόνα από το προστατευτικό περίβλημα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 2.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 2.000 IU ανά 0,5 ml δόσης (4.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

Η δέλτα εποετίνη παράγεται στα ανθρώπινα κύτταρα (HT-1080) με τεχνολογία ενεργοποίησης γονιδίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο και υδαρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dynepo ενδείκνυται για τη θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) σε ενήλικους ασθενείς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Dynepo θα πρέπει να αρχίζει από ιατρούς οι οποίοι έχουν εμπειρία στη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με XNA.

Η δοσολογία του Dynepo πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα προκειμένου να επιτευχθούν επίπεδα αιμοσφαιρίνης εντός του στόχου-εύρους των 10-12 g/dL.

Τα συμπτώματα και οι επιπτώσεις της αναιμίας μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη γενική σοβαρότητα της ασθένειας. Απαιτείται αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης σε κάθε περίπτωση για κάθε ανεξάρτητο ασθενή. Το Dynepo πρέπει να χορηγείται είτε υποδερμικά, είτε ενδοφλεβίως, ώστε να μην υπάρξει αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή πάνω από 12 g/dL (7,5 mmol/L). Η υποδερμική χρήση προτιμάται σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ώστε να αποφεύγεται η διάτρηση περιφερειακών φλεβών.

Λόγω της διαφοροποίησης μεταξύ των ασθενών, μπορεί να παρατηρηθούν κατά περιπτώσεις ανεξάρτητες τιμές αιμοσφαιρίνης για έναν ασθενή πάνω και κάτω από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Η διαφοροποίηση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπιστεί με διαχείριση της δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το επίπεδο-στόχος της αιμοσφαιρίνης των 10 g/dL (6,2 mmol/l) έως 12g/dL (7,5mmol/l). Τυχόν παράταση επιπέδου αιμοσφαιρίνης άνω του 12 g/dL (7.5 mmol/l) θα πρέπει να αποφεύγεται. Παρακάτω περιγράφεται οδηγός για την κατάλληλη ρύθμιση δόσης στην περίπτωση που η αιμοσφαιρίνη υπερβεί την τιμή των 12 g/dL (7,5mmol/l) (δείτε την ενότητα Διαχείρισης δόσης παρακάτω).

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή άνω των 2g/dL (1,25 mmol/l) σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν λάβει χώρα, πρέπει να γίνει κατάλληλη ρύθμιση δόσης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται το ελάχιστο κατάλληλο επίπεδο δόσης Dynepo για την παροχή επαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων της αναιμίας.

Διαχείριση δόσης

Η δόση έναρξης είναι 50 IU/kg, 3 φορές την εβδομάδα εφόσον χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Αν χορηγηθεί υποδορίως η δόση είναι 50 IU/kg, 2 φορές την εβδομάδα.

Ίσως δεν είναι αναγκαία η χρήση ερυθροποιητίνης κατά τους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη της περιτοναϊκής αιμοδιύλισης επειδή κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος συχνά παρουσιάζεται αύξηση της αιμοσφαιρίνης.

Πριν από την προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να δοθεί επαρκής χρόνος προκειμένου να προσδιορισθεί η ανταπόκριση του ασθενή σε μια δοσολογία του Dynepo. Επειδή απαιτείται κάποιος χρόνος για την ερυθροποίηση, μπορεί να χρειασθεί ένα διάστημα 4 περίπου εβδομάδων από το χρόνο προσαρμογής της δόσης (έναρξη, αύξηση, μείωση ή διακοπή) μέχρι μιας σημαντικής αλλαγής στην αιμοσφαιρίνη. Συνεπώς, η προσαρμογή της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από μια φορά το μήνα, εκτός και αν ενδείκνυται κλινικά.

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 25% - 50% ή θα πρέπει να γίνει προσωρινή διακοπή της θεραπείας και επανέναρξή της με χαμηλότερη δόση, εάν:

- Η αιμοσφαιρίνη φτάσει σε τιμή ≥ 12 g/dl ή
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι > 2 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά 25 % – 50 % εάν:

- Η τιμή της αιμοσφαιρίνης πέσει κάτω από < 10 g/dl και
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 0,7 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Χορήγηση

Το Dynepo μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή υποδορίως. Η υποδόρια χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από εκπαίδευση από επαγγελματία ιατρό.

Η απαιτούμενη εβδομαδιαία δόση του Dynepo είναι μικρότερη όταν το Dynepo χορηγείται υποδορίως σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Για υποδόρια ένεση, όλο το μήκος της βελόνας πρέπει να εισαχθεί κάθετα σε μια πτυχή του δέρματος, η οποία να συγκρατείται μεταξύ αντίχειρα και δείκτη· η πτυχή του δέρματος θα πρέπει να συγκρατείται καθ' όλη τη διάρκεια της ένεσης.

Η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί μετά την αρχική εφάπαξ χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη ρύθμιση της αναιμίας που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν απαιτείται κάποια ειδική ρύθμιση της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική νόσο και νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει, όπου είναι δυνατό, να διατηρείται η ολική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7 και 9 g/dl.

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Dynepo δεν μπορούν να αξιολογηθούν για ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μη ελεγχόμενη υπέρταση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση συντήρησης αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει το άνω όριο της στοχευόμενης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης που συνιστάται στην ενότητα 4.2.

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και καρδιαγγειακών επεισοδίων όταν οι παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (ΠΔΕ) χορηγήθηκαν για επίτευξη τιμής αιμοσφαιρίνης άνω των 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη που αποδίδονται στη χορήγηση εποετίνης όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αυξηθεί πέρα από το επίπεδο που είναι αναγκαίο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αποφυγή μετάγγισης αίματος.

Υπέρταση

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν κάποιο ιστορικό υπέρτασης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με Dynepo μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσεως ή επιδείνωση της υπάρχουσας υπέρτασης.

Γι' αυτό σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με το Dynepo, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για τη στενή παρακολούθηση και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής προκειμένου να αποφευχθούν οξείες επιπλοκές όπως υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και οι σχετιζόμενες με αυτή επιπλοκές (σπασμοί, εγκεφαλικό επεισόδιο). Αν παρουσιασθούν αυτές οι αντιδράσεις, απαιτείται άμεση φροντίδα από ένα ιατρό και μονάδα εντατικής θεραπείας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε ξαφνικές διαξιφιστικές ημικρανιακού τύπου κεφαλαλγίες σαν ένα πιθανό σημείο προειδοποίησης.

Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσεως μπορεί να απαιτούν αγωγή με αντιυπερτασικά φάρμακα ή αύξηση της δοσολογίας της υπάρχουσας αντιυπερτασικής αγωγής. Επιπλέον χρειάζεται να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της χορηγούμενης δόσης του Dynepo. Στην περίπτωση που τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως παραμένουν υψηλά, μπορεί να απαιτηθεί παροδική διακοπή της θεραπείας με Dynepo.

Εφόσον ελεγχθεί η υπέρταση με πιο εντατική θεραπεία, τότε μπορεί να ξαναρχίσει η αγωγή με Dynepo σε μειωμένη δοσολογία.

Υπολογισμός σιδήρου

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Dynepo μπορεί να παρουσιασθεί απόλυτη ή λειτουργική έλλειψη σιδήρου. Αυτή είναι η πλέον συνήθης αιτία ελλιπούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με ερυθροποιητίνη.

Γι' αυτό θα πρέπει να εκτιμώνται οι αποθήκες σιδήρου του ασθενή συμπεριλαμβανομένου του κορεσμού της τρανσφερρίνης και της φερριτίνης ορού πριν από την αγωγή με Dynepo και κατά τη διάρκεια αυτής. Ο κορεσμός τρανσφερρίνης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20% και η φερριτίνη κατ' ελάχιστον 100 ng/ml. Εφόσον ο κορεσμός τρανσφερρίνης μειωθεί κάτω από 20% ή στην περίπτωση που η τιμή της φερριτίνης είναι μικρότερη από 100 ng/ml, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί σίδηρος.

Ουσιαστικά, τελικά σε όλους τους ασθενείς θα απαιτηθεί συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου προκειμένου να αυξηθεί ή να διατηρηθεί ο κορεσμός τρανσφερρίνης και η φερριτίνη σε επίπεδα τα οποία θα υποστηρίξουν επαρκώς την ερυθροποίηση που διεγείρεται από το Dynepo.

Η αναιμία σε ασθενείς ανθεκτικούς στην εποετίνη ή σε ασθενείς που υποανταποκρίνονται με αποτυχία να αποκριθούν στις 20.000 IU εβδομαδιαίως πρέπει να διερευνάται, συμπεριλαμβανόμενης και της παραπομπής σε κάποιο αιματολόγο.

Σε ασθενή πλήρη σιδήρου με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με Dynepo, θα πρέπει να εκτιμηθούν και να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά, εφόσον είναι αναγκαίο, οι ακόλουθες καταστάσεις:

- Λοίμωξη/φλεγμονή
- Μη εμφανής απώλεια αίματος
- Υπερπαραθυρεοειδισμός/κυστική ινώδης οστεΐτις
- Δηλητηρίαση από αργίλιο
- Αιμοσφαιρινοπάθειες όπως μεσογειακή αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία

- Έλλειψη βιταμινών, π.χ. φολλικού οξέος ή ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂
- Αιμόλυση
- Κακοήθη νοσήματα συμπεριλαμβανόμενου του πολλαπλού μυελώματος και του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
- Υποσιτισμός

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Συνιστάται όπως διενεργείται τακτικά γενική αίματος και αιμοπεταλίων.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθούν στον προτεινόμενο στόχο-εύρος και να εδραιωθεί η δόση συντήρησης. Μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης, η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει και πάλι να προσδιορίζεται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθεί στο στόχο-εύρος. Στη συνέχεια θα πρέπει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να παρακολουθούνται σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

Οι βιοχημικές τιμές του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την αγωγή με Dynepo τακτικά.

Άλλα

Αφού μπορεί να παρουσιασθούν αναφυλακτικές αντιδράσεις με την ερυθροποιητίνη, μολονότι δεν έχει παρατηρηθεί με το Dynepo, συνιστάται όπως η πρώτη δόση χορηγηθεί κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Η χρήση του Dynepo σε ασθενείς με νεφροσκλήρυνση που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα, αφού δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί με βεβαιότητα μια πιθανή επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με Dynepo μπορεί να απαιτηθεί αυξημένη αντιπηκτική αγωγή για να προληφθεί η θρόμβωση της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.

Κατάχρηση της εποετίνης από υγιή άτομα μπορεί να προκαλέσει υπερβολική αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Αυτό μπορεί να συνδέεται με επικίνδυνες για τη ζωή καρδιαγγειακές επιπλοκές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Κατά την αγωγή με Dynepo στην πορεία των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε έγκυες γυναίκες.

Σε περίπτωση που χορηγηθεί κατά την κύηση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη υποκατάσταση σιδήρου για τη μητέρα.

Γαλουχία: Δεν είναι γνωστό αν το Dynepo απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ανθρώπων. Επειδή πολλές ουσίες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, απαιτείται προσοχή όταν το Dynepo χορηγείται σε θηλάζουσες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Dynepo δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά προσέγγιση 10% των ασθενών αναμένεται να αντιμετωπίσει μια ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο. Οι πλέον κοινές είναι η υπέρταση, η ξέσπασμα σχετιζόμενο με θρόμβωση και κεφαλαλγία. Η κλινική εμπειρία με τις εποετίνες δείχνει ότι ο κίνδυνος για υπέρταση και θρόμβωση μπορεί να μειωθεί με τιτλοδότηση της δόσης ούτως ώστε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης να διατηρηθούν μεταξύ 10 και 12 g/dl.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Dynepo παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<u>Σύστημα του σώματος</u>	<u>Συχνές (>1/100, <1/10)</u>	<u>Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)</u>
<u>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</u>		Πολυκυτταραιμία Θρομβοκυττάρωση	
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</u>	Κεφαλαλγία		Σπασμοί
<u>Αγγειακές διαταραχές:</u>	Υπέρταση		
<u>Γαστρεντερικές διαταραχές:</u>		Διάρροια Ναυτία	
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</u>		Κνησμός	
<u>Γενικές διαταραχές και συνθήκες στη θέση χορήγησης:</u>	Θρόμβωση σχετιζόμενη με την προσπέλαση	Άλγος Αντίδραση στη θέση της ενέσεως (π.χ. άλγος, αιμορραγία) Σύνδρομο όμοιο με της γρίπης (γριπώδες σύνδρομο)	

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στις τιμές των βιοχημικών εξετάσεων του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. κεφ. 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει προσδιορισθεί η μέγιστη δόση της δέλτα εποετίνης που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις.

Η αγωγή μπορεί να καταλήξει σε πολυκυτταραιμία εφόσον δεν παρακολουθηθούν προσεκτικά η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης και δεν ρυθμισθεί σωστά η δόση. Αν γίνει υπέρβαση του συνιστώμενου στόχου-εύρους, θα πρέπει να διακοπεί παροδικά η αγωγή δέλτα εποετίνης μέχρι να επανέλθουν στο συνιστώμενο στόχο-εύρος η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης. Στη συνέχεια η δέλτα εποετίνη μπορεί να επανεισαχθεί σε μικρότερη δοσολογία (βλ. κεφ. 4.2).

Αν παρουσιασθεί σοβαρή πολυκυτταραιμία συνιστώνται οι συμβατικές μέθοδοι (φλεβοτομή) για να μειωθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικό, κωδικός ATC: B03XA.

Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία διεγείρει το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα από τη δεξαμενή των αρχέγονων κυττάρων. Δρα ως διεγερτικός παράγοντας της μίτωσης και ως ορμόνη προκαλούσα διαφοροποίηση.

Μετά την ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση η βιολογική δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης έχει αποδειχθεί σε ποικίλα μοντέλα ζώων *in vivo* (αρουραίους και σκύλους). Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης, αυξάνει ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων καθώς επίσης και ο ρυθμός πρόσληψης του ⁵⁹Fe.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, με βάση την κλινική ανταπόκριση δεν υπήρξαν ενδείξεις ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της δέλτα εποετίνης στον άνθρωπο.

Όταν διακοπεί η χορήγηση, οι ερυθροποιητικές παράμετροι επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα εντός 1 έως 3 μηνών της περιόδου αποκατάστασης. Η υποδόρια χορήγηση εμφανίζει την ίδια διέγερση της ερυθροποίησης όπως και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Ασθενείς με καρκίνο

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη διαχείριση αναιμίας που σχετίζεται με καρκίνο.

Η ερυθροποιητίνη είναι παράγοντας ανάπτυξης που διεγείρει κυρίως την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι υποδοχείς της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκφράζονται στην επιφάνεια διαφόρων κυττάρων όγκων.

Εξετάστηκε η επιβίωση και η ανάπτυξη όγκου σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες της εποετίνης άλφα, βήτα και της δαρβεποετίνης άλφα σε σύνολο 2.833 ασθενών, από τις οποίες μελέτες οι τέσσερις ήταν διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) και μία ήταν μελέτη ανοικτής ετικέτας. Δύο από τις μελέτες αφορούσαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Η στοχευόμενη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε δύο μελέτες ήταν > 13 g/dL, ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν 12-14 g/dL. Στη μελέτη ανοικτής ετικέτας δεν υπήρξε διαφορά στην όλη επιβίωση μεταξύ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και σ' αυτούς της ομάδας ελέγχου. Στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) μελέτες, οι αναλογίες κινδύνου για τη γενική επιβίωση ποίκιλλαν μεταξύ 1,25 και 2,47 προς όφελος των μαρτύρων. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει συνεπή μη εξηγήσιμη στατιστικά σημαντική υπέρβαση θνητότητας σε ασθενείς που πάσχουν από αναιμία σχετιζόμενη με διάφορους κοινούς καρκίνους, οι οποίοι έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η έκβαση της γενικής επιβίωσης στις δοκιμές δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί ικανοποιητικά με διαφορές στο ποσοστό περιστατικών της θρόμβωσης και των σχετιζόμενων επιπλοκών μεταξύ αυτών που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και αυτών που ήταν στην ομάδα ελέγχου.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριλάμβανε περισσότερους από 9000 ασθενείς με καρκίνο που συμμετείχαν σε 57 κλινικές μελέτες. Η μετά-ανάλυση των δεδομένων γενικής επιβίωσης παρήγαγε ένα σημείο υπολογισμού αναλογίας κινδύνου προς όφελος της ομάδας ελέγχου (95% ΔΕ: 0,99, 1,18, 42 δοκιμές και 8167 ασθενείς). Αυξημένος σχετικός κίνδυνος θρομβολυτικών συμβαμάτων (RR 1,67, 95% ΔΕ: 1,35, 2,06, 35 δοκιμές και 6769 ασθενείς) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Συνεπώς, υπάρχει συνεπής απόδειξη για να υπονοηθεί ότι μπορεί να υπάρξει σημαντική βλάβη σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Η έκταση στην οποία μπορεί να ισχύουν αυτές οι εκβάσεις για τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για την επίτευξη συγκεντρώσεων

αιμοσφαιρίνης μικρότερων των 13 g/dL, δεν είναι ξεκάθαρο διότι ελάχιστοι ασθενείς μ' αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν συμπεριληφθεί στα δεδομένα που ανασκοπήθηκαν. Δεν έχουν ερευνηθεί οι εκβάσεις της επιβίωσης και εξέλιξης όγκων σε ασθενείς με καρκίνο που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Dynero για αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η έκταση στην οποία οι εκβάσεις που έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να ισχύουν γι' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν είναι ξεκάθαρη, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη ότι οι δόσεις που χορηγήθηκαν για τη νεφρική ένδειξη είναι χαμηλότερες απ' αυτές που ισχύουν για την ένδειξη καρκίνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης εξετάστηκε η φαρμακοκινητική της ερυθροποιητίνης τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής προσεγγίζει τον ολικό όγκο αίματος και κυμαίνεται από 0,063 έως 0,097 l/kg. Στους ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης κυμαίνεται από 4,7 έως 13,2 ώρες. Στα υγιή άτομα ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 50% περίπου μικρότερος. Στον ορό διατηρούνται μετρήσιμες συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης η έκθεση στην ερυθροποιητίνη αυξάνει αναλογικά, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις των 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της δέλτα εποετίνης μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση, 3 φορές την εβδομάδα. Μετά την υποδόρια χορήγηση της δέλτα εποετίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται 8 έως 36 ώρες από την ένεση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της δέλτα εποετίνης μετά την υποδόρια χορήγηση είναι παρατεταμένος σε σύγκριση με εκείνο της ενδοφλέβιας χορήγησης και κυμαίνεται στους ασθενείς από 27 έως 33 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της υποδόρια χορηγούμενης δέλτα εποετίνης είναι μεταξύ 26% και 36%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα που πραγματοποιήθηκαν τόσο με Dynero όσο και με άλφα εποετίνη σε εγκύους θήλεις αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν κάποια τερατογόνο δράση. Ωστόσο καταδείχθηκαν αναστρέψιμες επιδράσεις στους απογόνους στην ανάπτυξη και αιμοποίηση, οι οποίες έχουν σχέση με αυτή την κατηγορία.

Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις μόνο σε συγκεντρώσεις που θεωρούνται ότι υπερβαίνουν αρκετά τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, κάτι που υποδεικνύει μικρή σημασία στην κλινική πράξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium phosphate monobasic, monohydrate
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate
Polysorbate 20
Sodium chloride
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω απουσίας μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C). Να μην καταψύχεται. Διατηρείτε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για προστασία από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες που δεν έχουν ανοιχθεί μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψυγείου, αλλά σε θερμοκρασία κάτω των 25°C για συνολική μέγιστη περίοδο 5 ημερών. Η αναθεωρημένη ημερομηνία λήξης της αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερομηνία λήξης που έχει ορισθεί σύμφωνα με τη 24μηνια διάρκεια ζωής του προϊόντος. Μετά το πέρας των 5 ημερών αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C οι προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να απορρίπτονται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα υδρολυτικής κλάσης I με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου, βελόνα 27 gauge από ανοξείδωτο ατσάλι με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης από άκαμπτο φυσικό καουτσούκ και πολυστυρένιο, έμβολο από πολυστυρένιο και προστατευτικό περίβλημα βελόνης. Διατίθεται σε συσκευασία των 6 προγεμισμένων συρίγγων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης χρησιμοποιηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος ή υπολείμματος που προκύπτει από τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν και άλλος χειρισμός του προϊόντος

Οποιοδήποτε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Όταν χορηγείται υποδορίως, το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται σε κάθε χορήγηση.

Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο, ελεύθερο ορατών σωματιδίων και αν η συνεκτικότητά του μοιάζει μ' αυτή του ύδατος.

Μην ανακινείτε τη σύριγγα. Παρατεταμένη, έντονη ανατάραξη δυνατόν να μετουσιώσει τη δραστηριότητα.

Η σύριγγα έχει προσυναρμολογηθεί και διαθέτει προστατευτικό περίβλημα βελόνας προς αποφυγή τραυματισμών. Αυτό δεν επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία της σύριγγας, η οποία μπορεί να περιστραφεί στη συσκευή. Χορηγήστε την απαιτούμενη ποσότητα. Μετά την πραγματοποίηση της ένεσης, το προστατευτικό περίβλημα θα καλύψει τη βελόνα κατά την απελευθέρωση του εμβόλου. Αφήστε τη σύριγγα να κινηθεί προς τα επάνω έως ότου καλυφθεί ολόκληρη η βελόνα από το προστατευτικό περίβλημα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 3.000 IU/0,3 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 3.000 IU ανά 0,3 ml δόσης (10.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

Η δέλτα εποετίνη παράγεται στα ανθρώπινα κύτταρα (HT-1080) με τεχνολογία ενεργοποίησης γονιδίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο και υδαρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dynepo ενδείκνυται για τη θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) σε ενήλικους ασθενείς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Dynepo θα πρέπει να αρχίζει από ιατρούς οι οποίοι έχουν εμπειρία στη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με XNA.

Η δοσολογία του Dynepo πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα προκειμένου να επιτευχθούν επίπεδα αιμοσφαιρίνης εντός του στόχου-εύρους των 10-12 g/dL.

Τα συμπτώματα και οι επιπτώσεις της αναιμίας μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη γενική σοβαρότητα της ασθένειας. Απαιτείται αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης σε κάθε περίπτωση για κάθε ανεξάρτητο ασθενή. Το Dynepo πρέπει να χορηγείται είτε υποδερμικά, είτε ενδοφλεβίως, ώστε να μην υπάρξει αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή πάνω από 12 g/dL (7,5 mmol/L). Η υποδερμική χρήση προτιμάται σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ώστε να αποφεύγεται η διάτρηση περιφερειακών φλεβών.

Λόγω της διαφοροποίησης μεταξύ των ασθενών, μπορεί να παρατηρηθούν κατά περιπτώσεις ανεξάρτητες τιμές αιμοσφαιρίνης για έναν ασθενή πάνω και κάτω από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Η διαφοροποίηση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπιστεί με διαχείριση της δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το επίπεδο-στόχος της αιμοσφαιρίνης των 10 g/dL (6,2 mmol/l) έως 12g/dL (7,5mmol/l). Τυχόν παράταση επιπέδου αιμοσφαιρίνης άνω του 12 g/dL (7.5 mmol/l) θα πρέπει να αποφεύγεται. Παρακάτω περιγράφεται οδηγός για την κατάλληλη ρύθμιση δόσης στην περίπτωση που η αιμοσφαιρίνη υπερβεί την τιμή των 12 g/dL (7,5mmol/l) (δείτε την ενότητα Διαχείρισης δόσης παρακάτω).

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή άνω των 2g/dL (1,25 mmol/l) σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν λάβει χώρα, πρέπει να γίνει κατάλληλη ρύθμιση δόσης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται το ελάχιστο κατάλληλο επίπεδο δόσης Dynepo για την παροχή επαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων της αναιμίας.

Διαχείριση δόσης

Η δόση έναρξης είναι 50 IU/kg, 3 φορές την εβδομάδα εφόσον χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Αν χορηγηθεί υποδορίως η δόση είναι 50 IU/kg, 2 φορές την εβδομάδα.

Ίσως δεν είναι αναγκαία η χρήση ερυθροποιητίνης κατά τους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη της περιτοναϊκής αιμοδιύλισης επειδή κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος συχνά παρουσιάζεται αύξηση της αιμοσφαιρίνης.

Πριν από την προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να δοθεί επαρκής χρόνος προκειμένου να προσδιορισθεί η ανταπόκριση του ασθενή σε μια δοσολογία του Dynepo. Επειδή απαιτείται κάποιος χρόνος για την ερυθροποίηση, μπορεί να χρειασθεί ένα διάστημα 4 περίπου εβδομάδων από το χρόνο προσαρμογής της δόσης (έναρξη, αύξηση, μείωση ή διακοπή) μέχρι μιας σημαντικής αλλαγής στην αιμοσφαιρίνη. Συνεπώς, η προσαρμογή της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από μια φορά το μήνα, εκτός και αν ενδείκνυται κλινικά.

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 25% - 50% ή θα πρέπει να γίνει προσωρινή διακοπή της θεραπείας και επανέναρξή της με χαμηλότερη δόση, εάν:

- Η αιμοσφαιρίνη φτάσει σε τιμή ≥ 12 g/dl ή
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι > 2 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά 25 % – 50 % εάν:

- Η τιμή της αιμοσφαιρίνης πέσει κάτω από < 10 g/dl και
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 0,7 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Χορήγηση

Το Dynepo μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή υποδορίως. Η υποδόρια χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από εκπαίδευση από επαγγελματία ιατρό.

Η απαιτούμενη εβδομαδιαία δόση του Dynepo είναι μικρότερη όταν το Dynepo χορηγείται υποδορίως σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Για υποδόρια ένεση, όλο το μήκος της βελόνας πρέπει να εισαχθεί κάθετα σε μια πτυχή του δέρματος, η οποία να συγκρατείται μεταξύ αντίχειρα και δείκτη· η πτυχή του δέρματος θα πρέπει να συγκρατείται καθ' όλη τη διάρκεια της ένεσης.

Η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί μετά την αρχική εφάπαξ χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη ρύθμιση της αναιμίας που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν απαιτείται κάποια ειδική ρύθμιση της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική νόσο και νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει, όπου είναι δυνατό, να διατηρείται η ολική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7 και 9 g/dl.

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Dynepo δεν μπορούν να αξιολογηθούν για ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μη ελεγχόμενη υπέρταση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση συντήρησης αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει το άνω όριο της στοχευόμενης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης που συνιστάται στην ενότητα 4.2.

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και καρδιαγγειακών επεισοδίων όταν οι παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (ΠΔΕ) χορηγήθηκαν για επίτευξη τιμής αιμοσφαιρίνης άνω των 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη που αποδίδονται στη χορήγηση εποετίνης όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αυξηθεί πέρα από το επίπεδο που είναι αναγκαίο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αποφυγή μετάγγισης αίματος.

Υπέρταση

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν κάποιο ιστορικό υπέρτασης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με Dynepo μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσεως ή επιδείνωση της υπάρχουσας υπέρτασης.

Γι' αυτό σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με το Dynepo, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για τη στενή παρακολούθηση και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής προκειμένου να αποφευχθούν οξείες επιπλοκές όπως υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και οι σχετιζόμενες με αυτή επιπλοκές (σπασμοί, εγκεφαλικό επεισόδιο). Αν παρουσιασθούν αυτές οι αντιδράσεις, απαιτείται άμεση φροντίδα από ένα ιατρό και μονάδα εντατικής θεραπείας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε ξαφνικές διαξιφιστικές ημικρανιακού τύπου κεφαλαλγίες σαν ένα πιθανό σημείο προειδοποίησης.

Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσεως μπορεί να απαιτούν αγωγή με αντιυπερτασικά φάρμακα ή αύξηση της δοσολογίας της υπάρχουσας αντιυπερτασικής αγωγής. Επιπλέον χρειάζεται να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της χορηγούμενης δόσης του Dynepo. Στην περίπτωση που τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως παραμένουν υψηλά, μπορεί να απαιτηθεί παροδική διακοπή της θεραπείας με Dynepo.

Εφόσον ελεγχθεί η υπέρταση με πιο εντατική θεραπεία, τότε μπορεί να ξαναρχίσει η αγωγή με Dynepo σε μειωμένη δοσολογία.

Υπολογισμός σιδήρου

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Dynepo μπορεί να παρουσιασθεί απόλυτη ή λειτουργική έλλειψη σιδήρου. Αυτή είναι η πλέον συνήθης αιτία ελλιπούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με ερυθροποιητίνη. Γι' αυτό θα πρέπει να εκτιμώνται οι αποθήκες σιδήρου του ασθενή συμπεριλαμβανομένου του κορεσμού της τρανσφερρίνης και της φερριτίνης ορού πριν από την αγωγή με Dynepo και κατά τη διάρκεια αυτής. Ο κορεσμός τρανσφερρίνης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20% και η φερριτίνη κατ' ελάχιστον 100 ng/ml. Εφόσον ο κορεσμός τρανσφερρίνης μειωθεί κάτω από 20% ή στην περίπτωση που η τιμή της φερριτίνης είναι μικρότερη από 100 ng/ml, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί σίδηρος. Ουσιαστικά, τελικά σε όλους τους ασθενείς θα απαιτηθεί συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου προκειμένου να αυξηθεί ή να διατηρηθεί ο κορεσμός τρανσφερρίνης και η φερριτίνη σε επίπεδα τα οποία θα υποστηρίξουν επαρκώς την ερυθροποίηση που διεγείρεται από το Dynepo.

Η αναιμία σε ασθενείς ανθεκτικούς στην εποετίνη ή σε ασθενείς που υποανταποκρίνονται με αποτυχία να αποκριθούν στις 20.000 IU εβδομαδιαίως πρέπει να διερευνάται, συμπεριλαμβανομένης και της παραπομπής σε κάποιο αιματολόγο.

Σε ασθενή πλήρη σιδήρου με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με Dynepo, θα πρέπει να εκτιμηθούν και να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά, εφόσον είναι αναγκαίο, οι ακόλουθες καταστάσεις:

- Λοίμωξη/φλεγμονή
- Μη εμφανής απώλεια αίματος
- Υπερπαραθυρεοειδισμός/κυστική ινώδης οστεΐτις
- Δηλητηρίαση από αργίλιο
- Αιμοσφαιρινοπάθειες όπως μεσογειακή αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία

- Έλλειψη βιταμινών, π.χ. φολλικού οξέος ή ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂
- Αιμόλυση
- Κακοήθη νοσήματα συμπεριλαμβανόμενου του πολλαπλού μυελώματος και του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
- Υποσιτισμός

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Συνιστάται όπως διενεργείται τακτικά γενική αίματος και αιμοπεταλίων.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθούν στον προτεινόμενο στόχο-εύρος και να εδραιωθεί η δόση συντήρησης. Μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης, η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει και πάλι να προσδιορίζεται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθεί στο στόχο-εύρος. Στη συνέχεια θα πρέπει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να παρακολουθούνται σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

Οι βιοχημικές τιμές του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την αγωγή με Dynepo τακτικά.

Άλλα

Αφού μπορεί να παρουσιασθούν αναφυλακτικές αντιδράσεις με την ερυθροποιητίνη, μολονότι δεν έχει παρατηρηθεί με το Dynepo, συνιστάται όπως η πρώτη δόση χορηγηθεί κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Η χρήση του Dynepo σε ασθενείς με νεφροσκλήρυνση που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα, αφού δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί με βεβαιότητα μια πιθανή επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με Dynepo μπορεί να απαιτηθεί αυξημένη αντιπηκτική αγωγή για να προληφθεί η θρόμβωση της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.

Κατάχρηση της εποετίνης από υγιή άτομα μπορεί να προκαλέσει υπερβολική αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Αυτό μπορεί να συνδέεται με επικίνδυνες για τη ζωή καρδιαγγειακές επιπλοκές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Κατά την αγωγή με Dynepo στην πορεία των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε έγκυες γυναίκες.

Σε περίπτωση που χορηγηθεί κατά την κύηση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη υποκατάσταση σιδήρου για τη μητέρα.

Γαλουχία: Δεν είναι γνωστό αν το Dynepo απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ανθρώπων. Επειδή πολλές ουσίες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, απαιτείται προσοχή όταν το Dynepo χορηγείται σε θηλάζουσες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Dynepo δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά προσέγγιση 10% των ασθενών αναμένεται να αντιμετωπίσει μια ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο. Οι πλέον κοινές είναι η υπέρταση, η ξέσπασμα σχετιζόμενο με θρόμβωση και κεφαλαλγία. Η κλινική εμπειρία με τις εποετίνες δείχνει ότι ο κίνδυνος για υπέρταση και θρόμβωση μπορεί να μειωθεί με τιτλοδότηση της δόσης ούτως ώστε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης να διατηρηθούν μεταξύ 10 και 12 g/dl.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Dynepo παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<u>Σύστημα του σώματος</u>	<u>Συχνές (>1/100, <1/10)</u>	<u>Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)</u>
<u>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</u>		Πολυκυτταραιμία Θρομβοκυττάρωση	
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</u>	Κεφαλαλγία		Σπασμοί
<u>Αγγειακές διαταραχές:</u>	Υπέρταση		
<u>Γαστρεντερικές διαταραχές:</u>		Διάρροια Ναυτία	
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</u>		Κνησμός	
<u>Γενικές διαταραχές και συνθήκες στη θέση χορήγησης:</u>	Θρόμβωση σχετιζόμενη με την προσπέλαση	Άλγος Αντίδραση στη θέση της ενέσεως (π.χ. άλγος, αιμορραγία) Σύνδρομο όμοιο με της γρίπης (γριπώδες σύνδρομο)	

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στις τιμές των βιοχημικών εξετάσεων του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. κεφ. 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει προσδιορισθεί η μέγιστη δόση της δέλτα εποετίνης που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις.

Η αγωγή μπορεί να καταλήξει σε πολυκυτταραιμία εφόσον δεν παρακολουθηθούν προσεκτικά η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης και δεν ρυθμισθεί σωστά η δόση. Αν γίνει υπέρβαση του συνιστώμενου στόχου-εύρους, θα πρέπει να διακοπεί παροδικά η αγωγή δέλτα εποετίνης μέχρι να επανέλθουν στο συνιστώμενο στόχο-εύρος η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης. Στη συνέχεια η δέλτα εποετίνη μπορεί να επανεισαχθεί σε μικρότερη δοσολογία (βλ. κεφ. 4.2).

Αν παρουσιασθεί σοβαρή πολυκυτταραιμία συνιστώνται οι συμβατικές μέθοδοι (φλεβοτομή) για να μειωθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικό, κωδικός ATC: B03XA.

Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία διεγείρει το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα από τη δεξαμενή των αρχέγονων κυττάρων. Δρα ως διεγερτικός παράγοντας της μίτωσης και ως ορμόνη προκαλούσα διαφοροποίηση.

Μετά την ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση η βιολογική δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης έχει αποδειχθεί σε ποικίλα μοντέλα ζώων *in vivo* (αρουραίους και σκύλους). Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης, αυξάνει ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων καθώς επίσης και ο ρυθμός πρόσληψης του ^{59}Fe .

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, με βάση την κλινική ανταπόκριση δεν υπήρξαν ενδείξεις ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της δέλτα εποετίνης στον άνθρωπο.

Όταν διακοπεί η χορήγηση, οι ερυθροποιητικές παράμετροι επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα εντός 1 έως 3 μηνών της περιόδου αποκατάστασης. Η υποδόρια χορήγηση εμφανίζει την ίδια διέγερση της ερυθροποίησης όπως και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Ασθενείς με καρκίνο

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη διαχείριση αναιμίας που σχετίζεται με καρκίνο.

Η ερυθροποιητίνη είναι παράγοντας ανάπτυξης που διεγείρει κυρίως την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι υποδοχείς της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκφράζονται στην επιφάνεια διαφόρων κυττάρων όγκων.

Εξετάστηκε η επιβίωση και η ανάπτυξη όγκου σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες της εποετίνης άλφα, βήτα και της δαρβεποετίνης άλφα σε σύνολο 2.833 ασθενών, από τις οποίες μελέτες οι τέσσερις ήταν διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) και μία ήταν μελέτη ανοικτής ετικέτας. Δύο από τις μελέτες αφορούσαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Η στοχευόμενη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε δύο μελέτες ήταν $> 13 \text{ g/dL}$, ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν $12\text{-}14 \text{ g/dL}$. Στη μελέτη ανοικτής ετικέτας δεν υπήρξε διαφορά στην όλη επιβίωση μεταξύ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και σ' αυτούς της ομάδας ελέγχου. Στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) μελέτες, οι αναλογίες κινδύνου για τη γενική επιβίωση ποίκιλλαν μεταξύ 1,25 και 2,47 προς όφελος των μαρτύρων. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει συνεπή μη εξηγήσιμη στατιστικά σημαντική υπέρβαση θνητότητας σε ασθενείς που πάσχουν από αναιμία σχετιζόμενη με διάφορους κοινούς καρκίνους, οι οποίοι έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η έκβαση της γενικής επιβίωσης στις δοκιμές δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί ικανοποιητικά με διαφορές στο ποσοστό περιστατικών της θρόμβωσης και των σχετιζόμενων επιπλοκών μεταξύ αυτών που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και αυτών που ήταν στην ομάδα ελέγχου.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριλάμβανε περισσότερους από 9000 ασθενείς με καρκίνο που συμμετείχαν σε 57 κλινικές μελέτες. Η μετά-ανάλυση των δεδομένων γενικής επιβίωσης παρήγαγε ένα σημείο υπολογισμού αναλογίας κινδύνου προς όφελος της ομάδας ελέγχου (95% ΔΕ: 0,99, 1,18, 42 δοκιμές και 8167 ασθενείς). Αυξημένος σχετικός κίνδυνος θρομβολυτικών συμβαμάτων (RR 1,67, 95% ΔΕ: 1,35, 2,06, 35 δοκιμές και 6769 ασθενείς) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Συνεπώς, υπάρχει συνεπής απόδειξη για να υπονοηθεί ότι μπορεί να υπάρξει σημαντική βλάβη σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Η έκταση στην οποία μπορεί να ισχύουν αυτές οι εκβάσεις για τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για την επίτευξη συγκεντρώσεων αιμοσφαιρίνης μικρότερων των 13 g/dL , δεν είναι ξεκάθαρο διότι ελάχιστοι ασθενείς μ' αυτά τα

χαρακτηριστικά έχουν συμπεριληφθεί στα δεδομένα που ανασκοπήθηκαν. Δεν έχουν ερευνηθεί οι εκβάσεις της επιβίωσης και εξέλιξης όγκων σε ασθενείς με καρκίνο που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Dynepo για αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η έκταση στην οποία οι εκβάσεις που έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να ισχύουν γι' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν είναι ξεκάθαρη, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη ότι οι δόσεις που χορηγήθηκαν για τη νεφρική ένδειξη είναι χαμηλότερες απ' αυτές που ισχύουν για την ένδειξη καρκίνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης εξετάστηκε η φαρμακοκινητική της ερυθροποιητίνης τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής προσεγγίζει τον ολικό όγκο αίματος και κυμαίνεται από 0,063 έως 0,097 l/kg. Στους ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης κυμαίνεται από 4,7 έως 13,2 ώρες. Στα υγιή άτομα ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 50% περίπου μικρότερος. Στον ορό διατηρούνται μετρήσιμες συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης η έκθεση στην ερυθροποιητίνη αυξάνει αναλογικά, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις των 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της δέλτα εποετίνης μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση, 3 φορές την εβδομάδα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση της δέλτα εποετίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται 8 έως 36 ώρες από την ένεση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της δέλτα εποετίνης μετά την υποδόρια χορήγηση είναι παρατεταμένος σε σύγκριση με εκείνο της ενδοφλέβιας χορήγησης και κυμαίνεται στους ασθενείς από 27 έως 33 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της υποδόρια χορηγούμενης δέλτα εποετίνης είναι μεταξύ 26% και 36%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα που πραγματοποιήθηκαν τόσο με Dynepo όσο και με άλφα εποετίνη σε εγκύους θήλεις αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν κάποια τερατογόνο δράση. Ωστόσο καταδείχθηκαν αναστρέψιμες επιδράσεις στους απογόνους στην ανάπτυξη και αιμοποίηση, οι οποίες έχουν σχέση με αυτή την κατηγορία.

Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις μόνο σε συγκεντρώσεις που θεωρούνται ότι υπερβαίνουν αρκετά τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, κάτι που υποδεικνύει μικρή σημασία στην κλινική πράξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium phosphate monobasic, monohydrate
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate
Polysorbate 20
Sodium chloride
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω απουσίας μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C). Να μην καταψύχεται. Διατηρείτε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για προστασία από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες που δεν έχουν ανοιχθεί μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψυγείου, αλλά σε θερμοκρασία κάτω των 25°C για συνολική μέγιστη περίοδο 5 ημερών. Η αναθεωρημένη ημερομηνία λήξης της αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερομηνία λήξης που έχει ορισθεί σύμφωνα με τη 24μηνι διάρκεια ζωής του προϊόντος. Μετά το πέρας των 5 ημερών αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C οι προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να απορρίπτονται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα υδρολυτικής κλάσης I με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου, βελόνα 27 gauge από ανοξείδωτο ατσάλι με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης από άκαμπτο φυσικό καουτσούκ και πολυστυρένιο, έμβολο από πολυστυρένιο και προστατευτικό περίβλημα βελόνης. Διατίθεται σε συσκευασία των 6 προγεμισμένων συρίγγων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης χρησιμοποιηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος ή υπολείμματος που προκύπτει από τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν και άλλος χειρισμός του προϊόντος

Οποιοδήποτε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Όταν χορηγείται υποδορίως, το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται σε κάθε χορήγηση.

Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο, ελεύθερο ορατών σωματιδίων και αν η συνεκτικότητά του μοιάζει μ' αυτή του ύδατος.

Μην ανακινείτε τη σύριγγα. Παρατεταμένη, έντονη ανατάραξη δυνατόν να μετουσιώσει τη δραστητική ουσία.

Η σύριγγα έχει προσυναρμολογηθεί και διαθέτει προστατευτικό περίβλημα βελόνας προς αποφυγή τραυματισμών. Αυτό δεν επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία της σύριγγας, η οποία μπορεί να περιστραφεί στη συσκευή. Χορηγήστε την απαιτούμενη ποσότητα. Μετά την πραγματοποίηση της ένεσης, το προστατευτικό περίβλημα θα καλύψει τη βελόνα κατά την απελευθέρωση του εμβόλου. Αφήστε τη σύριγγα να κινηθεί προς τα επάνω έως ότου καλυφθεί ολόκληρη η βελόνα από το προστατευτικό περίβλημα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 4.000 IU/0,4 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 4.000 IU ανά 0,4 ml δόσης (10.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

Η δέλτα εποετίνη παράγεται στα ανθρώπινα κύτταρα (HT-1080) με τεχνολογία ενεργοποίησης γονιδίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο και υδαρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dynepo ενδείκνυται για τη θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) σε ενήλικους ασθενείς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Dynepo θα πρέπει να αρχίζει από ιατρούς οι οποίοι έχουν εμπειρία στη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με XNA.

Η δοσολογία του Dynepo πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα προκειμένου να επιτευχθούν επίπεδα αιμοσφαιρίνης εντός του στόχου-εύρους των 10-12 g/dL.

Τα συμπτώματα και οι επιπτώσεις της αναιμίας μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη γενική σοβαρότητα της ασθένειας. Απαιτείται αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης σε κάθε περίπτωση για κάθε ανεξάρτητο ασθενή. Το Dynepo πρέπει να χορηγείται είτε υποδερμικά, είτε ενδοφλεβίως, ώστε να μην υπάρξει αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή πάνω από 12 g/dL (7,5 mmol/L). Η υποδερμική χρήση προτιμάται σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ώστε να αποφεύγεται η διάτρηση περιφερειακών φλεβών.

Λόγω της διαφοροποίησης μεταξύ των ασθενών, μπορεί να παρατηρηθούν κατά περιπτώσεις ανεξάρτητες τιμές αιμοσφαιρίνης για έναν ασθενή πάνω και κάτω από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Η διαφοροποίηση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπιστεί με διαχείριση της δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το επίπεδο-στόχος της αιμοσφαιρίνης των 10 g/dL (6,2 mmol/l) έως 12g/dL (7,5mmol/l). Τυχόν παράταση επιπέδου αιμοσφαιρίνης άνω του 12 g/dL (7.5 mmol/l) θα πρέπει να αποφεύγεται. Παρακάτω περιγράφεται οδηγός για την κατάλληλη ρύθμιση δόσης στην περίπτωση που η αιμοσφαιρίνη υπερβεί την τιμή των 12 g/dL (7,5mmol/l) (δείτε την ενότητα Διαχείρισης δόσης παρακάτω).

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή άνω των 2g/dL (1,25 mmol/l) σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν λάβει χώρα, πρέπει να γίνει κατάλληλη ρύθμιση δόσης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται το ελάχιστο κατάλληλο επίπεδο δόσης Dynepo για την παροχή επαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων της αναιμίας.

Διαχείριση δόσης

Η δόση έναρξης είναι 50 IU/kg, 3 φορές την εβδομάδα εφόσον χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Αν χορηγηθεί υποδορίως η δόση είναι 50 IU/kg, 2 φορές την εβδομάδα.

Ίσως δεν είναι αναγκαία η χρήση ερυθροποιητίνης κατά τους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη της περιτοναϊκής αιμοδιύλισης επειδή κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος συχνά παρουσιάζεται αύξηση της αιμοσφαιρίνης.

Πριν από την προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να δοθεί επαρκής χρόνος προκειμένου να προσδιορισθεί η ανταπόκριση του ασθενή σε μια δοσολογία του Dynepo. Επειδή απαιτείται κάποιος χρόνος για την ερυθροποίηση, μπορεί να χρειασθεί ένα διάστημα 4 περίπου εβδομάδων από το χρόνο προσαρμογής της δόσης (έναρξη, αύξηση, μείωση ή διακοπή) μέχρι μιας σημαντικής αλλαγής στην αιμοσφαιρίνη. Συνεπώς, η προσαρμογή της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από μια φορά το μήνα, εκτός και αν ενδείκνυται κλινικά.

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 25% - 50% ή θα πρέπει να γίνει προσωρινή διακοπή της θεραπείας και επανέναρξή της με χαμηλότερη δόση, εάν:

- Η αιμοσφαιρίνη φτάσει σε τιμή ≥ 12 g/dl ή
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι > 2 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά 25 % – 50 % εάν:

- Η τιμή της αιμοσφαιρίνης πέσει κάτω από < 10 g/dl και
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 0,7 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Χορήγηση

Το Dynepo μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή υποδορίως. Η υποδόρια χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από εκπαίδευση από επαγγελματία ιατρό.

Η απαιτούμενη εβδομαδιαία δόση του Dynepo είναι μικρότερη όταν το Dynepo χορηγείται υποδορίως σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Για υποδόρια ένεση, όλο το μήκος της βελόνας πρέπει να εισαχθεί κάθετα σε μια πτυχή του δέρματος, η οποία να συγκρατείται μεταξύ αντίχειρα και δείκτη· η πτυχή του δέρματος θα πρέπει να συγκρατείται καθ' όλη τη διάρκεια της ένεσης.

Η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί μετά την αρχική εφάπαξ χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη ρύθμιση της αναιμίας που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν απαιτείται κάποια ειδική ρύθμιση της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική νόσο και νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει, όπου είναι δυνατό, να διατηρείται η ολική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7 και 9 g/dl.

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Dynepo δεν μπορούν να αξιολογηθούν για ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μη ελεγχόμενη υπέρταση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση συντήρησης αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει το άνω όριο της στοχευόμενης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης που συνιστάται στην ενότητα 4.2.

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και καρδιαγγειακών επεισοδίων όταν οι παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (ΠΔΕ) χορηγήθηκαν για επίτευξη τιμής αιμοσφαιρίνης άνω των 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη που αποδίδονται στη χορήγηση εποετίνης όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αυξηθεί πέρα από το επίπεδο που είναι αναγκαίο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αποφυγή μετάγγισης αίματος.

Υπέρταση

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν κάποιο ιστορικό υπέρτασης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με Dynepo μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσεως ή επιδείνωση της υπάρχουσας υπέρτασης.

Γι' αυτό σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με το Dynepo, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για τη στενή παρακολούθηση και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής προκειμένου να αποφευχθούν οξείες επιπλοκές όπως υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και οι σχετιζόμενες με αυτή επιπλοκές (σπασμοί, εγκεφαλικό επεισόδιο). Αν παρουσιασθούν αυτές οι αντιδράσεις, απαιτείται άμεση φροντίδα από ένα ιατρό και μονάδα εντατικής θεραπείας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε ξαφνικές διαξιφιστικές ημικρανιακού τύπου κεφαλαλγίες σαν ένα πιθανό σημείο προειδοποίησης.

Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσεως μπορεί να απαιτούν αγωγή με αντιυπερτασικά φάρμακα ή αύξηση της δοσολογίας της υπάρχουσας αντιυπερτασικής αγωγής. Επιπλέον χρειάζεται να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της χορηγούμενης δόσης του Dynepo. Στην περίπτωση που τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως παραμένουν υψηλά, μπορεί να απαιτηθεί παροδική διακοπή της θεραπείας με Dynepo.

Εφόσον ελεγχθεί η υπέρταση με πιο εντατική θεραπεία, τότε μπορεί να ξαναρχίσει η αγωγή με Dynepo σε μειωμένη δοσολογία.

Υπολογισμός σιδήρου

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Dynepo μπορεί να παρουσιασθεί απόλυτη ή λειτουργική έλλειψη σιδήρου. Αυτή είναι η πλέον συνήθης αιτία ελλιπούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με ερυθροποιητίνη.

Γι' αυτό θα πρέπει να εκτιμώνται οι αποθήκες σιδήρου του ασθενή συμπεριλαμβανομένου του κορεσμού της τρανσφερρίνης και της φερριτίνης ορού πριν από την αγωγή με Dynepo και κατά τη διάρκεια αυτής. Ο κορεσμός τρανσφερρίνης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20% και η φερριτίνη κατ' ελάχιστον 100 ng/ml. Εφόσον ο κορεσμός τρανσφερρίνης μειωθεί κάτω από 20% ή στην περίπτωση που η τιμή της φερριτίνης είναι μικρότερη από 100 ng/ml, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί σίδηρος.

Ουσιαστικά, τελικά σε όλους τους ασθενείς θα απαιτηθεί συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου προκειμένου να αυξηθεί ή να διατηρηθεί ο κορεσμός τρανσφερρίνης και η φερριτίνη σε επίπεδα τα οποία θα υποστηρίξουν επαρκώς την ερυθροποίηση που διεγείρεται από το Dynepo.

Η αναιμία σε ασθενείς ανθεκτικούς στην εποετίνη ή σε ασθενείς που υποανταποκρίνονται με αποτυχία να αποκριθούν στις 20.000 IU εβδομαδιαίως πρέπει να διερευνάται, συμπεριλαμβανόμενης και της παραπομπής σε κάποιο αιματολόγο.

Σε ασθενή πλήρη σιδήρου με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με Dynepo, θα πρέπει να εκτιμηθούν και να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά, εφόσον είναι αναγκαίο, οι ακόλουθες καταστάσεις:

- Λοίμωξη/φλεγμονή
- Μη εμφανής απώλεια αίματος
- Υπερπαραθυρεοειδισμός/κυστική ινώδης οστεΐτις
- Δηλητηρίαση από αργίλιο
- Αιμοσφαιρινοπάθειες όπως μεσογειακή αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία

- Έλλειψη βιταμινών, π.χ. φολλικού οξέος ή ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂
- Αιμόλυση
- Κακοήθη νοσήματα συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλού μυελώματος και του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
- Υποσιτισμός

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Συνιστάται όπως διενεργείται τακτικά γενική αίματος και αιμοπεταλίων.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθούν στον προτεινόμενο στόχο-εύρος και να εδραιωθεί η δόση συντήρησης. Μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης, η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει και πάλι να προσδιορίζεται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθεί στο στόχο-εύρος. Στη συνέχεια θα πρέπει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να παρακολουθούνται σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

Οι βιοχημικές τιμές του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την αγωγή με Dynepo τακτικά.

Άλλα

Αφού μπορεί να παρουσιασθούν αναφυλακτικές αντιδράσεις με την ερυθροποιητίνη, μολονότι δεν έχει παρατηρηθεί με το Dynepo, συνιστάται όπως η πρώτη δόση χορηγηθεί κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Η χρήση του Dynepo σε ασθενείς με νεφροσκλήρυνση που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα, αφού δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί με βεβαιότητα μια πιθανή επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με Dynepo μπορεί να απαιτηθεί αυξημένη αντιπηκτική αγωγή για να προληφθεί η θρόμβωση της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.

Κατάχρηση της εποετίνης από υγιή άτομα μπορεί να προκαλέσει υπερβολική αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Αυτό μπορεί να συνδέεται με επικίνδυνες για τη ζωή καρδιαγγειακές επιπλοκές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Κατά την αγωγή με Dynepo στην πορεία των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε έγκυες γυναίκες.

Σε περίπτωση που χορηγηθεί κατά την κύηση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη υποκατάσταση σιδήρου για τη μητέρα.

Γαλουχία: Δεν είναι γνωστό αν το Dynepo απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ανθρώπων. Επειδή πολλές ουσίες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, απαιτείται προσοχή όταν το Dynepo χορηγείται σε θηλάζουσες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Dynepo δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά προσέγγιση 10% των ασθενών αναμένεται να αντιμετωπίσει μια ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο. Οι πλέον κοινές είναι η υπέρταση, η ξέσπασμα σχετιζόμενο με θρόμβωση και κεφαλαλγία. Η κλινική εμπειρία με τις εποετίνες δείχνει ότι ο κίνδυνος για υπέρταση και θρόμβωση μπορεί να μειωθεί με τιτλοδότηση της δόσης ούτως ώστε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης να διατηρηθούν μεταξύ 10 και 12 g/dl.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Dynepo παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<u>Σύστημα του σώματος</u>	<u>Συχνές (>1/100, <1/10)</u>	<u>Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)</u>
<u>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</u>		Πολυκυτταραιμία Θρομβοκυττάρωση	
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</u>	Κεφαλαλγία		Σπασμοί
<u>Αγγειακές διαταραχές:</u>	Υπέρταση		
<u>Γαστρεντερικές διαταραχές:</u>		Διάρροια Ναυτία	
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</u>		Κνησμός	
<u>Γενικές διαταραχές και συνθήκες στη θέση χορήγησης:</u>	Θρόμβωση σχετιζόμενη με την προσπέλαση	Άλγος Αντίδραση στη θέση της ενέσεως (π.χ. άλγος, αιμορραγία) Σύνδρομο όμοιο με της γρίπης (γριπώδες σύνδρομο)	

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στις τιμές των βιοχημικών εξετάσεων του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. κεφ. 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει προσδιορισθεί η μέγιστη δόση της δέλτα εποετίνης που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις.

Η αγωγή μπορεί να καταλήξει σε πολυκυτταραιμία εφόσον δεν παρακολουθηθούν προσεκτικά η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης και δεν ρυθμισθεί σωστά η δόση. Αν γίνει υπέρβαση του συνιστώμενου στόχου-εύρους, θα πρέπει να διακοπεί παροδικά η αγωγή δέλτα εποετίνης μέχρι να επανέλθουν στο συνιστώμενο στόχο-εύρος η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης. Στη συνέχεια η δέλτα εποετίνη μπορεί να επανεισαχθεί σε μικρότερη δοσολογία (βλ. κεφ. 4.2).

Αν παρουσιασθεί σοβαρή πολυκυτταραιμία συνιστώνται οι συμβατικές μέθοδοι (φλεβοτομή) για να μειωθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικό, κωδικός ATC: B03XA.

Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία διεγείρει το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα από τη δεξαμενή των αρχέγονων κυττάρων. Δρα ως διεγερτικός παράγοντας της μίτωσης και ως ορμόνη προκαλούσα διαφοροποίηση.

Μετά την ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση η βιολογική δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης έχει αποδειχθεί σε ποικίλα μοντέλα ζώων *in vivo* (αρουραίους και σκύλους). Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης, αυξάνει ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των δικτυοερυthroκυττάρων καθώς επίσης και ο ρυθμός πρόσληψης του ⁵⁹Fe.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, με βάση την κλινική ανταπόκριση δεν υπήρξαν ενδείξεις ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της δέλτα εποετίνης στον άνθρωπο.

Όταν διακοπεί η χορήγηση, οι ερυθροποιητικές παράμετροι επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα εντός 1 έως 3 μηνών της περιόδου αποκατάστασης. Η υποδόρια χορήγηση εμφανίζει την ίδια διέγερση της ερυθροποίησης όπως και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Ασθενείς με καρκίνο

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη διαχείριση αναιμίας που σχετίζεται με καρκίνο.

Η ερυθροποιητίνη είναι παράγοντας ανάπτυξης που διεγείρει κυρίως την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι υποδοχείς της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκφράζονται στην επιφάνεια διαφόρων κυττάρων όγκων.

Εξετάστηκε η επιβίωση και η ανάπτυξη όγκου σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες της εποετίνης άλφα, βήτα και της δαρβεποετίνης άλφα σε σύνολο 2.833 ασθενών, από τις οποίες μελέτες οι τέσσερις ήταν διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) και μία ήταν μελέτη ανοικτής ετικέτας. Δύο από τις μελέτες αφορούσαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Η στοχευόμενη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε δύο μελέτες ήταν > 13 g/dL, ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν 12-14 g/dL. Στη μελέτη ανοικτής ετικέτας δεν υπήρξε διαφορά στην όλη επιβίωση μεταξύ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και σ' αυτούς της ομάδας ελέγχου. Στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) μελέτες, οι αναλογίες κινδύνου για τη γενική επιβίωση ποίκιλλαν μεταξύ 1,25 και 2,47 προς όφελος των μαρτύρων. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει συνεπή μη εξηγήσιμη στατιστικά σημαντική υπέρβαση θνητότητας σε ασθενείς που πάσχουν από αναιμία σχετιζόμενη με διάφορους κοινούς καρκίνους, οι οποίοι έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η έκβαση της γενικής επιβίωσης στις δοκιμές δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί ικανοποιητικά με διαφορές στο ποσοστό περιστατικών της θρόμβωσης και των σχετιζόμενων επιπλοκών μεταξύ αυτών που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και αυτών που ήταν στην ομάδα ελέγχου.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριλάμβανε περισσότερους από 9000 ασθενείς με καρκίνο που συμμετείχαν σε 57 κλινικές μελέτες. Η μετά-ανάλυση των δεδομένων γενικής επιβίωσης παρήγαγε ένα σημείο υπολογισμού αναλογίας κινδύνου προς όφελος της ομάδας ελέγχου (95% ΔΕ: 0,99, 1,18, 42 δοκιμές και 8167 ασθενείς). Αυξημένος σχετικός κίνδυνος θρομβολυτικών συμβαμάτων (RR 1,67, 95% ΔΕ: 1,35, 2,06, 35 δοκιμές και 6769 ασθενείς) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Συνεπώς, υπάρχει συνεπής απόδειξη για να υπονοηθεί ότι μπορεί να υπάρξει σημαντική βλάβη σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Η έκταση στην οποία μπορεί να ισχύουν αυτές οι εκβάσεις για τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για την επίτευξη συγκεντρώσεων

αιμοσφαιρίνης μικρότερων των 13 g/dL, δεν είναι ξεκάθαρο διότι ελάχιστοι ασθενείς μ' αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν συμπεριληφθεί στα δεδομένα που ανασκοπήθηκαν. Δεν έχουν ερευνηθεί οι εκβάσεις της επιβίωσης και εξέλιξης όγκων σε ασθενείς με καρκίνο που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Dynepo για αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η έκταση στην οποία οι εκβάσεις που έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να ισχύουν γι' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν είναι ξεκάθαρη, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη ότι οι δόσεις που χορηγήθηκαν για τη νεφρική ένδειξη είναι χαμηλότερες απ' αυτές που ισχύουν για την ένδειξη καρκίνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης εξετάστηκε η φαρμακοκινητική της ερυθροποιητίνης τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής προσεγγίζει τον ολικό όγκο αίματος και κυμαίνεται από 0,063 έως 0,097 l/kg. Στους ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης κυμαίνεται από 4,7 έως 13,2 ώρες. Στα υγιή άτομα ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 50% περίπου μικρότερος. Στον ορό διατηρούνται μετρήσιμες συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης η έκθεση στην ερυθροποιητίνη αυξάνει αναλογικά, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις των 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της δέλτα εποετίνης μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση, 3 φορές την εβδομάδα. Μετά την υποδόρια χορήγηση της δέλτα εποετίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται 8 έως 36 ώρες από την ένεση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της δέλτα εποετίνης μετά την υποδόρια χορήγηση είναι παρατεταμένος σε σύγκριση με εκείνο της ενδοφλέβιας χορήγησης και κυμαίνεται στους ασθενείς από 27 έως 33 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της υποδόρια χορηγούμενης δέλτα εποετίνης είναι μεταξύ 26% και 36%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα που πραγματοποιήθηκαν τόσο με Dynepo όσο και με άλφα εποετίνη σε εγκύους θήλεις αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν κάποια τερατογόνο δράση. Ωστόσο καταδείχθηκαν αναστρέψιμες επιδράσεις στους απογόνους στην ανάπτυξη και αιμοποίηση, οι οποίες έχουν σχέση με αυτή την κατηγορία.

Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις μόνο σε συγκεντρώσεις που θεωρούνται ότι υπερβαίνουν αρκετά τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, κάτι που υποδεικνύει μικρή σημασία στην κλινική πράξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium phosphate monobasic, monohydrate
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate
Polysorbate 20
Sodium chloride
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω απουσίας μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C). Να μην καταψύχεται. Διατηρείτε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για προστασία από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες που δεν έχουν ανοιχθεί μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψυγείου, αλλά σε θερμοκρασία κάτω των 25°C για συνολική μέγιστη περίοδο 5 ημερών. Η αναθεωρημένη ημερομηνία λήξης της αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερομηνία λήξης που έχει ορισθεί σύμφωνα με τη 24μηνια διάρκεια ζωής του προϊόντος. Μετά το πέρας των 5 ημερών αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C οι προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να απορρίπτονται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα υδρολυτικής κλάσης I με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου, βελόνα 27 gauge από ανοξείδωτο ατσάλι με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης από άκαμπτο φυσικό καουτσούκ και πολυστυρένιο, έμβολο από πολυστυρένιο και προστατευτικό περίβλημα βελόνης. Διατίθεται σε συσκευασία των 6 προγεμισμένων συριγγών.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης χρησιμοποιηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος ή υπολείμματος που προκύπτει από τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν και άλλος χειρισμός του προϊόντος

Οποιοδήποτε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Όταν χορηγείται υποδορίως, το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται σε κάθε χορήγηση.

Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο, ελεύθερο ορατών σωματιδίων και αν η συνεκτικότητά του μοιάζει μ' αυτή του ύδατος.

Μην ανακινείτε τη σύριγγα. Παρατεταμένη, έντονη ανατάραξη δυνατόν να μετουσιώσει τη δραστητική ουσία.

Η σύριγγα έχει προσυναρμολογηθεί και διαθέτει προστατευτικό περίβλημα βελόνας προς αποφυγή τραυματισμών. Αυτό δεν επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία της σύριγγας, η οποία μπορεί να περιστραφεί στη συσκευή. Χορηγήστε την απαιτούμενη ποσότητα. Μετά την πραγματοποίηση της ένεσης, το προστατευτικό περίβλημα θα καλύψει τη βελόνα κατά την απελευθέρωση του εμβόλου. Αφήστε τη σύριγγα να κινηθεί προς τα επάνω έως ότου καλυφθεί ολόκληρη η βελόνα από το προστατευτικό περίβλημα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 5.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 5.000 IU ανά 0,5 ml δόσης (10.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

Η δέλτα εποετίνη παράγεται στα ανθρώπινα κύτταρα (HT-1080) με τεχνολογία ενεργοποίησης γονιδίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο και υδαρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dynepo ενδείκνυται για τη θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) σε ενήλικους ασθενείς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Dynepo θα πρέπει να αρχίζει από ιατρούς οι οποίοι έχουν εμπειρία στη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με XNA.

Η δοσολογία του Dynepo πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα προκειμένου να επιτευχθούν επίπεδα αιμοσφαιρίνης εντός του στόχου-εύρους των 10-12 g/dL.

Τα συμπτώματα και οι επιπτώσεις της αναιμίας μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη γενική σοβαρότητα της ασθένειας. Απαιτείται αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης σε κάθε περίπτωση για κάθε ανεξάρτητο ασθενή. Το Dynepo πρέπει να χορηγείται είτε υποδερμικά, είτε ενδοφλεβίως, ώστε να μην υπάρξει αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή πάνω από 12 g/dL (7,5 mmol/L). Η υποδερμική χρήση προτιμάται σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ώστε να αποφεύγεται η διάτρηση περιφερειακών φλεβών.

Λόγω της διαφοροποίησης μεταξύ των ασθενών, μπορεί να παρατηρηθούν κατά περιπτώσεις ανεξάρτητες τιμές αιμοσφαιρίνης για έναν ασθενή πάνω και κάτω από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Η διαφοροποίηση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπιστεί με διαχείριση της δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το επίπεδο-στόχος της αιμοσφαιρίνης των 10 g/dL (6,2 mmol/l) έως 12g/dL (7,5mmol/l). Τυχόν παράταση επιπέδου αιμοσφαιρίνης άνω του 12 g/dL (7.5 mmol/l) θα πρέπει να αποφεύγεται. Παρακάτω περιγράφεται οδηγός για την κατάλληλη ρύθμιση δόσης στην περίπτωση που η αιμοσφαιρίνη υπερβεί την τιμή των 12 g/dL (7,5mmol/l) (δείτε την ενότητα Διαχείρισης δόσης παρακάτω).

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή άνω των 2g/dL (1,25 mmol/l) σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν λάβει χώρα, πρέπει να γίνει κατάλληλη ρύθμιση δόσης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται το ελάχιστο κατάλληλο επίπεδο δόσης Dynepo για την παροχή επαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων της αναιμίας.

Διαχείριση δόσης

Η δόση έναρξης είναι 50 IU/kg, 3 φορές την εβδομάδα εφόσον χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Αν χορηγηθεί υποδορίως η δόση είναι 50 IU/kg, 2 φορές την εβδομάδα.

Ίσως δεν είναι αναγκαία η χρήση ερυθροποιητίνης κατά τους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη της περιτοναϊκής αιμοδιύλισης επειδή κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος συχνά παρουσιάζεται αύξηση της αιμοσφαιρίνης.

Πριν από την προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να δοθεί επαρκής χρόνος προκειμένου να προσδιορισθεί η ανταπόκριση του ασθενή σε μια δοσολογία του Dynepo. Επειδή απαιτείται κάποιος χρόνος για την ερυθροποίηση, μπορεί να χρειασθεί ένα διάστημα 4 περίπου εβδομάδων από το χρόνο προσαρμογής της δόσης (έναρξη, αύξηση, μείωση ή διακοπή) μέχρι μιας σημαντικής αλλαγής στην αιμοσφαιρίνη. Συνεπώς, η προσαρμογή της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από μια φορά το μήνα, εκτός και αν ενδείκνυται κλινικά.

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 25% - 50% ή θα πρέπει να γίνει προσωρινή διακοπή της θεραπείας και επανέναρξή της με χαμηλότερη δόση, εάν:

- Η αιμοσφαιρίνη φτάσει σε τιμή ≥ 12 g/dl ή
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι > 2 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά 25 % – 50 % εάν:

- Η τιμή της αιμοσφαιρίνης πέσει κάτω από < 10 g/dl και
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 0,7 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Χορήγηση

Το Dynepo μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή υποδορίως. Η υποδόρια χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από εκπαίδευση από επαγγελματία ιατρό.

Η απαιτούμενη εβδομαδιαία δόση του Dynepo είναι μικρότερη όταν το Dynepo χορηγείται υποδορίως σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Για υποδόρια ένεση, όλο το μήκος της βελόνας πρέπει να εισαχθεί κάθετα σε μια πτυχή του δέρματος, η οποία να συγκρατείται μεταξύ αντίχειρα και δείκτη· η πτυχή του δέρματος θα πρέπει να συγκρατείται καθ' όλη τη διάρκεια της ένεσης.

Η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί μετά την αρχική εφάπαξ χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη ρύθμιση της αναιμίας που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν απαιτείται κάποια ειδική ρύθμιση της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική νόσο και νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει, όπου είναι δυνατό, να διατηρείται η ολική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7 και 9 g/dl.

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Dynepo δεν μπορούν να αξιολογηθούν για ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μη ελεγχόμενη υπέρταση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση συντήρησης αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει το άνω όριο της στοχευόμενης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης που συνιστάται στην ενότητα 4.2.

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και καρδιαγγειακών επεισοδίων όταν οι παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (ΠΔΕ) χορηγήθηκαν για επίτευξη τιμής αιμοσφαιρίνης άνω των 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη που αποδίδονται στη χορήγηση εποετίνης όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αυξηθεί πέρα από το επίπεδο που είναι αναγκαίο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αποφυγή μετάγγισης αίματος.

Υπέρταση

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν κάποιο ιστορικό υπέρτασης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με Dynepo μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσεως ή επιδείνωση της υπάρχουσας υπέρτασης.

Γι' αυτό σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με το Dynepo, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για τη στενή παρακολούθηση και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής προκειμένου να αποφευχθούν οξείες επιπλοκές όπως υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και οι σχετιζόμενες με αυτή επιπλοκές (σπασμοί, εγκεφαλικό επεισόδιο). Αν παρουσιασθούν αυτές οι αντιδράσεις, απαιτείται άμεση φροντίδα από ένα ιατρό και μονάδα εντατικής θεραπείας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε ξαφνικές διαξιφιστικές ημικρανιακού τύπου κεφαλαλγίες σαν ένα πιθανό σημείο προειδοποίησης.

Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσεως μπορεί να απαιτούν αγωγή με αντιυπερτασικά φάρμακα ή αύξηση της δοσολογίας της υπάρχουσας αντιυπερτασικής αγωγής. Επιπλέον χρειάζεται να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της χορηγούμενης δόσης του Dynepo. Στην περίπτωση που τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως παραμένουν υψηλά, μπορεί να απαιτηθεί παροδική διακοπή της θεραπείας με Dynepo.

Εφόσον ελεγχθεί η υπέρταση με πιο εντατική θεραπεία, τότε μπορεί να ξαναρχίσει η αγωγή με Dynepo σε μειωμένη δοσολογία.

Υπολογισμός σιδήρου

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Dynepo μπορεί να παρουσιασθεί απόλυτη ή λειτουργική έλλειψη σιδήρου. Αυτή είναι η πλέον συνήθης αιτία ελλιπούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με ερυθροποιητίνη.

Γι' αυτό θα πρέπει να εκτιμώνται οι αποθήκες σιδήρου του ασθενή συμπεριλαμβανομένου του κορεσμού της τρανσφερρίνης και της φερριτίνης ορού πριν από την αγωγή με Dynepo και κατά τη διάρκεια αυτής. Ο κορεσμός τρανσφερρίνης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20% και η φερριτίνη κατ' ελάχιστον 100 ng/ml. Εφόσον ο κορεσμός τρανσφερρίνης μειωθεί κάτω από 20% ή στην περίπτωση που η τιμή της φερριτίνης είναι μικρότερη από 100 ng/ml, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί σίδηρος.

Ουσιαστικά, τελικά σε όλους τους ασθενείς θα απαιτηθεί συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου προκειμένου να αυξηθεί ή να διατηρηθεί ο κορεσμός τρανσφερρίνης και η φερριτίνη σε επίπεδα τα οποία θα υποστηρίξουν επαρκώς την ερυθροποίηση που διεγείρεται από το Dynepo.

Η αναιμία σε ασθενείς ανθεκτικούς στην εποετίνη ή σε ασθενείς που υποανταποκρίνονται με αποτυχία να αποκριθούν στις 20.000 IU εβδομαδιαίως πρέπει να διερευνάται, συμπεριλαμβανόμενης και της παραπομπής σε κάποιο αιματολόγο.

Σε ασθενή πλήρη σιδήρου με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με Dynepo, θα πρέπει να εκτιμηθούν και να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά, εφόσον είναι αναγκαίο, οι ακόλουθες καταστάσεις:

- Λοίμωξη/φλεγμονή
- Μη εμφανής απώλεια αίματος
- Υπερπαραθυρεοειδισμός/κυστική ινώδης οστεΐτις
- Δηλητηρίαση από αργίλιο
- Αιμοσφαιρινοπάθειες όπως μεσογειακή αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία

- Έλλειψη βιταμινών, π.χ. φολλικού οξέος ή ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂
- Αιμόλυση
- Κακοήθη νοσήματα συμπεριλαμβανόμενου του πολλαπλού μυελώματος και του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
- Υποσιτισμός

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Συνιστάται όπως διενεργείται τακτικά γενική αίματος και αιμοπεταλίων.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθούν στον προτεινόμενο στόχο-εύρος και να εδραιωθεί η δόση συντήρησης. Μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης, η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει και πάλι να προσδιορίζεται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθεί στο στόχο-εύρος. Στη συνέχεια θα πρέπει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να παρακολουθούνται σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

Οι βιοχημικές τιμές του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την αγωγή με Dynepo τακτικά.

Άλλα

Αφού μπορεί να παρουσιασθούν αναφυλακτικές αντιδράσεις με την ερυθροποιητίνη, μολονότι δεν έχει παρατηρηθεί με το Dynepo, συνιστάται όπως η πρώτη δόση χορηγηθεί κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Η χρήση του Dynepo σε ασθενείς με νεφροσκλήρυνση που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα, αφού δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί με βεβαιότητα μια πιθανή επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με Dynepo μπορεί να απαιτηθεί αυξημένη αντιπηκτική αγωγή για να προληφθεί η θρόμβωση της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.

Κατάχρηση της εποετίνης από υγιή άτομα μπορεί να προκαλέσει υπερβολική αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Αυτό μπορεί να συνδέεται με επικίνδυνες για τη ζωή καρδιαγγειακές επιπλοκές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Κατά την αγωγή με Dynepo στην πορεία των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε έγκυες γυναίκες.

Σε περίπτωση που χορηγηθεί κατά την κύηση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη υποκατάσταση σιδήρου για τη μητέρα.

Γαλουχία: Δεν είναι γνωστό αν το Dynepo απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ανθρώπων. Επειδή πολλές ουσίες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, απαιτείται προσοχή όταν το Dynepo χορηγείται σε θηλάζουσες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Dynepo δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά προσέγγιση 10% των ασθενών αναμένεται να αντιμετωπίσει μια ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο. Οι πλέον κοινές είναι η υπέρταση, η ξέσπασμα σχετιζόμενο με θρόμβωση και κεφαλαλγία. Η κλινική εμπειρία με τις εποετίνες δείχνει ότι ο κίνδυνος για υπέρταση και θρόμβωση μπορεί να μειωθεί με τιτλοδότηση της δόσης ούτως ώστε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης να διατηρηθούν μεταξύ 10 και 12 g/dl.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Dynero παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<u>Σύστημα του σώματος</u>	<u>Συχνές (>1/100, <1/10)</u>	<u>Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)</u>
<u>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</u>		Πολυκυτταραιμία Θρομβοκυττάρωση	
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</u>	Κεφαλαλγία		Σπασμοί
<u>Αγγειακές διαταραχές:</u>	Υπέρταση		
<u>Γαστρεντερικές διαταραχές:</u>		Διάρροια Ναυτία	
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</u>		Κνησμός	
<u>Γενικές διαταραχές και συνθήκες στη θέση χορήγησης:</u>	Θρόμβωση σχετιζόμενη με την προσπέλαση	Άλγος Αντίδραση στη θέση της ενέσεως (π.χ. άλγος, αιμορραγία) Σύνδρομο όμοιο με της γρίπης (γριπώδες σύνδρομο)	

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στις τιμές των βιοχημικών εξετάσεων του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. κεφ. 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει προσδιορισθεί η μέγιστη δόση της δέλτα εποετίνης που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις.

Η αγωγή μπορεί να καταλήξει σε πολυκυτταραιμία εφόσον δεν παρακολουθηθούν προσεκτικά η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης και δεν ρυθμισθεί σωστά η δόση. Αν γίνει υπέρβαση του συνιστώμενου στόχου-εύρους, θα πρέπει να διακοπεί παροδικά η αγωγή δέλτα εποετίνης μέχρι να επανέλθουν στο συνιστώμενο στόχο-εύρος η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης. Στη συνέχεια η δέλτα εποετίνη μπορεί να επανεισαχθεί σε μικρότερη δοσολογία (βλ. κεφ. 4.2).

Αν παρουσιασθεί σοβαρή πολυκυτταραιμία συνιστώνται οι συμβατικές μέθοδοι (φλεβοτομή) για να μειωθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικό, κωδικός ATC: B03XA.

Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία διεγείρει το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα από τη δεξαμενή των αρχέγονων κυττάρων. Δρα ως διεγερτικός παράγοντας της μίτωσης και ως ορμόνη προκαλούσα διαφοροποίηση.

Μετά την ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση η βιολογική δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης έχει αποδειχθεί σε ποικίλα μοντέλα ζώων *in vivo* (αρουραίους και σκύλους). Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης, αυξάνει ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων καθώς επίσης και ο ρυθμός πρόσληψης του ⁵⁹Fe.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, με βάση την κλινική ανταπόκριση δεν υπήρξαν ενδείξεις ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της δέλτα εποετίνης στον άνθρωπο.

Όταν διακοπεί η χορήγηση, οι ερυθροποιητικές παράμετροι επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα εντός 1 έως 3 μηνών της περιόδου αποκατάστασης. Η υποδόρια χορήγηση εμφανίζει την ίδια διέγερση της ερυθροποίησης όπως και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Ασθενείς με καρκίνο

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη διαχείριση αναιμίας που σχετίζεται με καρκίνο.

Η ερυθροποιητίνη είναι παράγοντας ανάπτυξης που διεγείρει κυρίως την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι υποδοχείς της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκφράζονται στην επιφάνεια διαφόρων κυττάρων όγκων.

Εξετάστηκε η επιβίωση και η ανάπτυξη όγκου σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες της εποετίνης άλφα, βήτα και της δαρβεποετίνης άλφα σε σύνολο 2.833 ασθενών, από τις οποίες μελέτες οι τέσσερις ήταν διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) και μία ήταν μελέτη ανοικτής ετικέτας. Δύο από τις μελέτες αφορούσαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Η στοχευόμενη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε δύο μελέτες ήταν > 13 g/dL, ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν 12-14 g/dL. Στη μελέτη ανοικτής ετικέτας δεν υπήρξε διαφορά στην όλη επιβίωση μεταξύ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και σ' αυτούς της ομάδας ελέγχου. Στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) μελέτες, οι αναλογίες κινδύνου για τη γενική επιβίωση ποίκιλλαν μεταξύ 1,25 και 2,47 προς όφελος των μαρτύρων. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει συνεπή μη εξηγήσιμη στατιστικά σημαντική υπέρβαση θνητότητας σε ασθενείς που πάσχουν από αναιμία σχετιζόμενη με διάφορους κοινούς καρκίνους, οι οποίοι έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η έκβαση της γενικής επιβίωσης στις δοκιμές δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί ικανοποιητικά με διαφορές στο ποσοστό περιστατικών της θρόμβωσης και των σχετιζόμενων επιπλοκών μεταξύ αυτών που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και αυτών που ήταν στην ομάδα ελέγχου.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριλάμβανε περισσότερους από 9000 ασθενείς με καρκίνο που συμμετείχαν σε 57 κλινικές μελέτες. Η μετά-ανάλυση των δεδομένων γενικής επιβίωσης παρήγαγε ένα σημείο υπολογισμού αναλογίας κινδύνου προς όφελος της ομάδας ελέγχου (95% ΔΕ: 0,99, 1,18, 42 δοκιμές και 8167 ασθενείς). Αυξημένος σχετικός κίνδυνος θρομβολυτικών συμβαμάτων (RR 1,67, 95% ΔΕ: 1,35, 2,06, 35 δοκιμές και 6769 ασθενείς) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Συνεπώς, υπάρχει συνεπής απόδειξη για να υπονοηθεί ότι μπορεί να υπάρξει σημαντική βλάβη σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Η έκταση στην οποία μπορεί να ισχύουν αυτές οι εκβάσεις για τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για την επίτευξη συγκεντρώσεων

αιμοσφαιρίνης μικρότερων των 13 g/dL, δεν είναι ξεκάθαρο διότι ελάχιστοι ασθενείς μ' αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν συμπεριληφθεί στα δεδομένα που ανασκοπήθηκαν. Δεν έχουν ερευνηθεί οι εκβάσεις της επιβίωσης και εξέλιξης όγκων σε ασθενείς με καρκίνο που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Dynero για αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η έκταση στην οποία οι εκβάσεις που έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να ισχύουν γι' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν είναι ξεκάθαρη, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη ότι οι δόσεις που χορηγήθηκαν για τη νεφρική ένδειξη είναι χαμηλότερες απ' αυτές που ισχύουν για την ένδειξη καρκίνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης εξετάστηκε η φαρμακοκινητική της ερυθροποιητίνης τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής προσεγγίζει τον ολικό όγκο αίματος και κυμαίνεται από 0,063 έως 0,097 l/kg. Στους ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης κυμαίνεται από 4,7 έως 13,2 ώρες. Στα υγιή άτομα ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 50% περίπου μικρότερος. Στον ορό διατηρούνται μετρήσιμες συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης η έκθεση στην ερυθροποιητίνη αυξάνει αναλογικά, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις των 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της δέλτα εποετίνης μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση, 3 φορές την εβδομάδα. Μετά την υποδόρια χορήγηση της δέλτα εποετίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται 8 έως 36 ώρες από την ένεση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της δέλτα εποετίνης μετά την υποδόρια χορήγηση είναι παρατεταμένος σε σύγκριση με εκείνο της ενδοφλέβιας χορήγησης και κυμαίνεται στους ασθενείς από 27 έως 33 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της υποδόρια χορηγούμενης δέλτα εποετίνης είναι μεταξύ 26% και 36%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα που πραγματοποιήθηκαν τόσο με Dynero όσο και με άλφα εποετίνη σε εγκύους θήλεις αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν κάποια τερατογόνο δράση. Ωστόσο καταδείχθηκαν αναστρέψιμες επιδράσεις στους απογόνους στην ανάπτυξη και αιμοποίηση, οι οποίες έχουν σχέση με αυτή την κατηγορία.

Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις μόνο σε συγκεντρώσεις που θεωρούνται ότι υπερβαίνουν αρκετά τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, κάτι που υποδεικνύει μικρή σημασία στην κλινική πράξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium phosphate monobasic, monohydrate
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate
Polysorbate 20
Sodium chloride
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω απουσίας μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C). Να μην καταψύχεται. Διατηρείτε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για προστασία από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες που δεν έχουν ανοιχθεί μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψυγείου, αλλά σε θερμοκρασία κάτω των 25°C για συνολική μέγιστη περίοδο 5 ημερών. Η αναθεωρημένη ημερομηνία λήξης της αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερομηνία λήξης που έχει ορισθεί σύμφωνα με τη 24μηνια διάρκεια ζωής του προϊόντος. Μετά το πέρας των 5 ημερών αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C οι προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να απορρίπτονται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα υδρολυτικής κλάσης I με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου, βελόνα 27 gauge από ανοξείδωτο ατσάλι με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης από άκαμπτο φυσικό καουτσούκ και πολυστυρένιο, έμβολο από πολυστυρένιο και προστατευτικό περίβλημα βελόνης. Διατίθεται σε συσκευασία των 6 προγεμισμένων συριγγών.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης χρησιμοποιηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος ή υπολείμματος που προκύπτει από τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν και άλλος χειρισμός του προϊόντος

Οποιοδήποτε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Όταν χορηγείται υποδορίως, το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται σε κάθε χορήγηση.

Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο, ελεύθερο ορατών σωματιδίων και αν η συνεκτικότητά του μοιάζει μ' αυτή του ύδατος.

Μην ανακινείτε τη σύριγγα. Παρατεταμένη, έντονη ανατάραξη δυνατόν να μετουσιώσει τη δραστητική ουσία.

Η σύριγγα έχει προσυναρμολογηθεί και διαθέτει προστατευτικό περίβλημα βελόνας προς αποφυγή τραυματισμών. Αυτό δεν επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία της σύριγγας, η οποία μπορεί να περιστραφεί στη συσκευή. Χορηγήστε την απαιτούμενη ποσότητα. Μετά την πραγματοποίηση της ένεσης, το προστατευτικό περίβλημα θα καλύψει τη βελόνα κατά την απελευθέρωση του εμβόλου. Αφήστε τη σύριγγα να κινηθεί προς τα επάνω έως ότου καλυφθεί ολόκληρη η βελόνα από το προστατευτικό περίβλημα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 6.000 IU/0,3 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 6.000 IU ανά 0,3 ml δόσης (20.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

Η δέλτα εποετίνη παράγεται στα ανθρώπινα κύτταρα (HT-1080) με τεχνολογία ενεργοποίησης γονιδίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο και υδαρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dynepo ενδείκνυται για τη θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) σε ενήλικους ασθενείς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Dynepo θα πρέπει να αρχίζει από ιατρούς οι οποίοι έχουν εμπειρία στη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με XNA.

Η δοσολογία του Dynepo πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα προκειμένου να επιτευχθούν επίπεδα αιμοσφαιρίνης εντός του στόχου-εύρους των 10-12 g/dL.

Τα συμπτώματα και οι επιπτώσεις της αναιμίας μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη γενική σοβαρότητα της ασθένειας. Απαιτείται αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης σε κάθε περίπτωση για κάθε ανεξάρτητο ασθενή. Το Dynepo πρέπει να χορηγείται είτε υποδερμικά, είτε ενδοφλεβίως, ώστε να μην υπάρξει αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή πάνω από 12 g/dL (7,5 mmol/L). Η υποδερμική χρήση προτιμάται σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ώστε να αποφεύγεται η διάτρηση περιφερειακών φλεβών.

Λόγω της διαφοροποίησης μεταξύ των ασθενών, μπορεί να παρατηρηθούν κατά περιπτώσεις ανεξάρτητες τιμές αιμοσφαιρίνης για έναν ασθενή πάνω και κάτω από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Η διαφοροποίηση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπιστεί με διαχείριση της δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το επίπεδο-στόχος της αιμοσφαιρίνης των 10 g/dL (6,2 mmol/l) έως 12g/dL (7,5mmol/l). Τυχόν παράταση επιπέδου αιμοσφαιρίνης άνω του 12 g/dL (7.5 mmol/l) θα πρέπει να αποφεύγεται. Παρακάτω περιγράφεται οδηγός για την κατάλληλη ρύθμιση δόσης στην περίπτωση που η αιμοσφαιρίνη υπερβεί την τιμή των 12 g/dL (7,5mmol/l) (δείτε την ενότητα Διαχείρισης δόσης παρακάτω).

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή άνω των 2g/dL (1,25 mmol/l) σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν λάβει χώρα, πρέπει να γίνει κατάλληλη ρύθμιση δόσης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται το ελάχιστο κατάλληλο επίπεδο δόσης Dynepo για την παροχή επαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων της αναιμίας.

Διαχείριση δόσης

Η δόση έναρξης είναι 50 IU/kg, 3 φορές την εβδομάδα εφόσον χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Αν χορηγηθεί υποδορίως η δόση είναι 50 IU/kg, 2 φορές την εβδομάδα.

Ίσως δεν είναι αναγκαία η χρήση ερυθροποιητίνης κατά τους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη της περιτοναϊκής αιμοδιύλισης επειδή κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος συχνά παρουσιάζεται αύξηση της αιμοσφαιρίνης.

Πριν από την προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να δοθεί επαρκής χρόνος προκειμένου να προσδιορισθεί η ανταπόκριση του ασθενή σε μια δοσολογία του Dynepo. Επειδή απαιτείται κάποιος χρόνος για την ερυθροποίηση, μπορεί να χρειασθεί ένα διάστημα 4 περίπου εβδομάδων από το χρόνο προσαρμογής της δόσης (έναρξη, αύξηση, μείωση ή διακοπή) μέχρι μιας σημαντικής αλλαγής στην αιμοσφαιρίνη. Συνεπώς, η προσαρμογή της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από μια φορά το μήνα, εκτός και αν ενδείκνυται κλινικά.

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 25% - 50% ή θα πρέπει να γίνει προσωρινή διακοπή της θεραπείας και επανέναρξή της με χαμηλότερη δόση, εάν:

- Η αιμοσφαιρίνη φτάσει σε τιμή ≥ 12 g/dl ή
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι > 2 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά 25 % – 50 % εάν:

- Η τιμή της αιμοσφαιρίνης πέσει κάτω από < 10 g/dl και
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 0,7 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Χορήγηση

Το Dynepo μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή υποδορίως. Η υποδόρια χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από εκπαίδευση από επαγγελματία ιατρό.

Η απαιτούμενη εβδομαδιαία δόση του Dynepo είναι μικρότερη όταν το Dynepo χορηγείται υποδορίως σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Για υποδόρια ένεση, όλο το μήκος της βελόνας πρέπει να εισαχθεί κάθετα σε μια πτυχή του δέρματος, η οποία να συγκρατείται μεταξύ αντίχειρα και δείκτη· η πτυχή του δέρματος θα πρέπει να συγκρατείται καθ' όλη τη διάρκεια της ένεσης.

Η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί μετά την αρχική εφάπαξ χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη ρύθμιση της αναιμίας που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν απαιτείται κάποια ειδική ρύθμιση της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική νόσο και νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει, όπου είναι δυνατό, να διατηρείται η ολική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7 και 9 g/dl.

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Dynepo δεν μπορούν να αξιολογηθούν για ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μη ελεγχόμενη υπέρταση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση συντήρησης αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει το άνω όριο της στοχευόμενης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης που συνιστάται στην ενότητα 4.2.

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και καρδιαγγειακών επεισοδίων όταν οι παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (ΠΔΕ) χορηγήθηκαν για επίτευξη τιμής αιμοσφαιρίνης άνω των 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη που αποδίδονται στη χορήγηση εποετίνης όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αυξηθεί πέρα από το επίπεδο που είναι αναγκαίο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αποφυγή μετάγγισης αίματος.

Υπέρταση

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν κάποιο ιστορικό υπέρτασης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με Dynepo μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσεως ή επιδείνωση της υπάρχουσας υπέρτασης.

Γι' αυτό σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με το Dynepo, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για τη στενή παρακολούθηση και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής προκειμένου να αποφευχθούν οξείες επιπλοκές όπως υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και οι σχετιζόμενες με αυτή επιπλοκές (σπασμοί, εγκεφαλικό επεισόδιο). Αν παρουσιασθούν αυτές οι αντιδράσεις, απαιτείται άμεση φροντίδα από ένα ιατρό και μονάδα εντατικής θεραπείας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε ξαφνικές διαξιφιστικές ημικρανιακού τύπου κεφαλαλγίες σαν ένα πιθανό σημείο προειδοποίησης.

Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσεως μπορεί να απαιτούν αγωγή με αντιυπερτασικά φάρμακα ή αύξηση της δοσολογίας της υπάρχουσας αντιυπερτασικής αγωγής. Επιπλέον χρειάζεται να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της χορηγούμενης δόσης του Dynepo. Στην περίπτωση που τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως παραμένουν υψηλά, μπορεί να απαιτηθεί παροδική διακοπή της θεραπείας με Dynepo.

Εφόσον ελεγχθεί η υπέρταση με πιο εντατική θεραπεία, τότε μπορεί να ξαναρχίσει η αγωγή με Dynepo σε μειωμένη δοσολογία.

Υπολογισμός σιδήρου

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Dynepo μπορεί να παρουσιασθεί απόλυτη ή λειτουργική έλλειψη σιδήρου. Αυτή είναι η πλέον συνήθης αιτία ελλιπούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με ερυθροποιητίνη.

Γι' αυτό θα πρέπει να εκτιμώνται οι αποθήκες σιδήρου του ασθενή συμπεριλαμβανομένου του κορεσμού της τρανσφερρίνης και της φερριτίνης ορού πριν από την αγωγή με Dynepo και κατά τη διάρκεια αυτής. Ο κορεσμός τρανσφερρίνης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20% και η φερριτίνη κατ' ελάχιστον 100 ng/ml. Εφόσον ο κορεσμός τρανσφερρίνης μειωθεί κάτω από 20% ή στην περίπτωση που η τιμή της φερριτίνης είναι μικρότερη από 100 ng/ml, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί σίδηρος.

Ουσιαστικά, τελικά σε όλους τους ασθενείς θα απαιτηθεί συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου προκειμένου να αυξηθεί ή να διατηρηθεί ο κορεσμός τρανσφερρίνης και η φερριτίνη σε επίπεδα τα οποία θα υποστηρίξουν επαρκώς την ερυθροποίηση που διεγείρεται από το Dynepo.

Η αναιμία σε ασθενείς ανθεκτικούς στην εποετίνη ή σε ασθενείς που υποανταποκρίνονται με αποτυχία να αποκριθούν στις 20.000 IU εβδομαδιαίως πρέπει να διερευνάται, συμπεριλαμβανόμενης και της παραπομπής σε κάποιο αιματολόγο.

Σε ασθενή πλήρη σιδήρου με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με Dynepo, θα πρέπει να εκτιμηθούν και να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά, εφόσον είναι αναγκαίο, οι ακόλουθες καταστάσεις:

- Λοίμωξη/φλεγμονή
- Μη εμφανής απώλεια αίματος
- Υπερπαραθυρεοειδισμός/κυστική ινώδης οστεΐτις
- Δηλητηρίαση από αργίλιο
- Αιμοσφαιρινοπάθειες όπως μεσογειακή αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία

- Έλλειψη βιταμινών, π.χ. φολλικού οξέος ή ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂
- Αιμόλυση
- Κακοήθη νοσήματα συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλού μυελώματος και του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
- Υποσιτισμός

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Συνιστάται όπως διενεργείται τακτικά γενική αίματος και αιμοπεταλίων.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθούν στον προτεινόμενο στόχο-εύρος και να εδραιωθεί η δόση συντήρησης. Μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης, η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει και πάλι να προσδιορίζεται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθεί στο στόχο-εύρος. Στη συνέχεια θα πρέπει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να παρακολουθούνται σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

Οι βιοχημικές τιμές του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την αγωγή με Dynepo τακτικά.

Άλλα

Αφού μπορεί να παρουσιασθούν αναφυλακτικές αντιδράσεις με την ερυθροποιητίνη, μολονότι δεν έχει παρατηρηθεί με το Dynepo, συνιστάται όπως η πρώτη δόση χορηγηθεί κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Η χρήση του Dynepo σε ασθενείς με νεφροσκλήρυνση που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα, αφού δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί με βεβαιότητα μια πιθανή επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με Dynepo μπορεί να απαιτηθεί αυξημένη αντιπηκτική αγωγή για να προληφθεί η θρόμβωση της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.

Κατάχρηση της εποετίνης από υγιή άτομα μπορεί να προκαλέσει υπερβολική αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Αυτό μπορεί να συνδέεται με επικίνδυνες για τη ζωή καρδιαγγειακές επιπλοκές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Κατά την αγωγή με Dynepo στην πορεία των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε έγκυες γυναίκες.

Σε περίπτωση που χορηγηθεί κατά την κύηση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη υποκατάσταση σιδήρου για τη μητέρα.

Γαλουχία: Δεν είναι γνωστό αν το Dynepo απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ανθρώπων. Επειδή πολλές ουσίες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, απαιτείται προσοχή όταν το Dynepo χορηγείται σε θηλάζουσες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Dynepo δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά προσέγγιση 10% των ασθενών αναμένεται να αντιμετωπίσει μια ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο. Οι πλέον κοινές είναι η υπέρταση, η ξέσπασμα σχετιζόμενο με θρόμβωση και κεφαλαλγία. Η κλινική εμπειρία με τις εποετίνες δείχνει ότι ο κίνδυνος για υπέρταση και θρόμβωση μπορεί να μειωθεί με τιτλοδότηση της δόσης ούτως ώστε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης να διατηρηθούν μεταξύ 10 και 12 g/dl.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Dynepo παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<u>Σύστημα του σώματος</u>	<u>Συχνές (>1/100, <1/10)</u>	<u>Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)</u>
<u>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</u>		Πολυκυτταραιμία Θρομβοκυττάρωση	
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</u>	Κεφαλαλγία		Σπασμοί
<u>Αγγειακές διαταραχές:</u>	Υπέρταση		
<u>Γαστρεντερικές διαταραχές:</u>		Διάρροια Ναυτία	
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</u>		Κνησμός	
<u>Γενικές διαταραχές και συνθήκες στη θέση χορήγησης:</u>	Θρόμβωση σχετιζόμενη με την προσπέλαση	Άλγος Αντίδραση στη θέση της ενέσεως (π.χ. άλγος, αιμορραγία) Σύνδρομο όμοιο με της γρίπης (γριπώδες σύνδρομο)	

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στις τιμές των βιοχημικών εξετάσεων του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. κεφ. 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει προσδιορισθεί η μέγιστη δόση της δέλτα εποετίνης που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις.

Η αγωγή μπορεί να καταλήξει σε πολυκυτταραιμία εφόσον δεν παρακολουθηθούν προσεκτικά η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης και δεν ρυθμισθεί σωστά η δόση. Αν γίνει υπέρβαση του συνιστώμενου στόχου-εύρους, θα πρέπει να διακοπεί παροδικά η αγωγή δέλτα εποετίνης μέχρι να επανέλθουν στο συνιστώμενο στόχο-εύρος η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης. Στη συνέχεια η δέλτα εποετίνη μπορεί να επανεισαχθεί σε μικρότερη δοσολογία (βλ. κεφ. 4.2).

Αν παρουσιασθεί σοβαρή πολυκυτταραιμία συνιστώνται οι συμβατικές μέθοδοι (φλεβοτομή) για να μειωθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικό, κωδικός ATC: B03XA.

Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία διεγείρει το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα από τη δεξαμενή των αρχέγονων κυττάρων. Δρα ως διεγερτικός παράγοντας της μίτωσης και ως ορμόνη προκαλούσα διαφοροποίηση.

Μετά την ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση η βιολογική δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης έχει αποδειχθεί σε ποικίλα μοντέλα ζώων *in vivo* (αρουραίους και σκύλους). Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης, αυξάνει ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των δικτυοερυthroκυττάρων καθώς επίσης και ο ρυθμός πρόσληψης του ⁵⁹Fe.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, με βάση την κλινική ανταπόκριση δεν υπήρξαν ενδείξεις ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της δέλτα εποετίνης στον άνθρωπο.

Όταν διακοπεί η χορήγηση, οι ερυθροποιητικές παράμετροι επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα εντός 1 έως 3 μηνών της περιόδου αποκατάστασης. Η υποδόρια χορήγηση εμφανίζει την ίδια διέγερση της ερυθροποίησης όπως και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Ασθενείς με καρκίνο

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη διαχείριση αναιμίας που σχετίζεται με καρκίνο.

Η ερυθροποιητίνη είναι παράγοντας ανάπτυξης που διεγείρει κυρίως την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι υποδοχείς της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκφράζονται στην επιφάνεια διαφόρων κυττάρων όγκων.

Εξετάστηκε η επιβίωση και η ανάπτυξη όγκου σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες της εποετίνης άλφα, βήτα και της δαρβεποετίνης άλφα σε σύνολο 2.833 ασθενών, από τις οποίες μελέτες οι τέσσερις ήταν διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) και μία ήταν μελέτη ανοικτής ετικέτας. Δύο από τις μελέτες αφορούσαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Η στοχευόμενη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε δύο μελέτες ήταν > 13 g/dL, ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν 12-14 g/dL. Στη μελέτη ανοικτής ετικέτας δεν υπήρξε διαφορά στην όλη επιβίωση μεταξύ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και σ' αυτούς της ομάδας ελέγχου. Στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) μελέτες, οι αναλογίες κινδύνου για τη γενική επιβίωση ποίκιλλαν μεταξύ 1,25 και 2,47 προς όφελος των μαρτύρων. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει συνεπή μη εξηγήσιμη στατιστικά σημαντική υπέρβαση θνητότητας σε ασθενείς που πάσχουν από αναιμία σχετιζόμενη με διάφορους κοινούς καρκίνους, οι οποίοι έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η έκβαση της γενικής επιβίωσης στις δοκιμές δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί ικανοποιητικά με διαφορές στο ποσοστό περιστατικών της θρόμβωσης και των σχετιζόμενων επιπλοκών μεταξύ αυτών που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και αυτών που ήταν στην ομάδα ελέγχου.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριλάμβανε περισσότερους από 9000 ασθενείς με καρκίνο που συμμετείχαν σε 57 κλινικές μελέτες. Η μετά-ανάλυση των δεδομένων γενικής επιβίωσης παρήγαγε ένα σημείο υπολογισμού αναλογίας κινδύνου προς όφελος της ομάδας ελέγχου (95% ΔΕ: 0,99, 1,18, 42 δοκιμές και 8167 ασθενείς). Αυξημένος σχετικός κίνδυνος θρομβολυτικών συμβαμάτων (RR 1,67, 95% ΔΕ: 1,35, 2,06, 35 δοκιμές και 6769 ασθενείς) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Συνεπώς, υπάρχει συνεπής απόδειξη για να υπονοηθεί ότι μπορεί να υπάρξει σημαντική βλάβη σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Η έκταση στην οποία μπορεί να ισχύουν αυτές οι εκβάσεις για τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για την επίτευξη συγκεντρώσεων

αιμοσφαιρίνης μικρότερων των 13 g/dL, δεν είναι ξεκάθαρο διότι ελάχιστοι ασθενείς μ' αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν συμπεριληφθεί στα δεδομένα που ανασκοπήθηκαν. Δεν έχουν ερευνηθεί οι εκβάσεις της επιβίωσης και εξέλιξης όγκων σε ασθενείς με καρκίνο που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Dynero για αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η έκταση στην οποία οι εκβάσεις που έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να ισχύουν γι' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν είναι ξεκάθαρη, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη ότι οι δόσεις που χορηγήθηκαν για τη νεφρική ένδειξη είναι χαμηλότερες απ' αυτές που ισχύουν για την ένδειξη καρκίνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης εξετάστηκε η φαρμακοκινητική της ερυθροποιητίνης τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής προσεγγίζει τον ολικό όγκο αίματος και κυμαίνεται από 0,063 έως 0,097 l/kg. Στους ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης κυμαίνεται από 4,7 έως 13,2 ώρες. Στα υγιή άτομα ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 50% περίπου μικρότερος. Στον ορό διατηρούνται μετρήσιμες συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης η έκθεση στην ερυθροποιητίνη αυξάνει αναλογικά, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις των 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της δέλτα εποετίνης μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση, 3 φορές την εβδομάδα. Μετά την υποδόρια χορήγηση της δέλτα εποετίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται 8 έως 36 ώρες από την ένεση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της δέλτα εποετίνης μετά την υποδόρια χορήγηση είναι παρατεταμένος σε σύγκριση με εκείνο της ενδοφλέβιας χορήγησης και κυμαίνεται στους ασθενείς από 27 έως 33 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της υποδόρια χορηγούμενης δέλτα εποετίνης είναι μεταξύ 26% και 36%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα που πραγματοποιήθηκαν τόσο με Dynero όσο και με άλφα εποετίνη σε εγκύους θήλεις αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν κάποια τερατογόνο δράση. Ωστόσο καταδείχθηκαν αναστρέψιμες επιδράσεις στους απογόνους στην ανάπτυξη και αιμοποίηση, οι οποίες έχουν σχέση με αυτή την κατηγορία.

Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις μόνο σε συγκεντρώσεις που θεωρούνται ότι υπερβαίνουν αρκετά τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, κάτι που υποδεικνύει μικρή σημασία στην κλινική πράξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium phosphate monobasic, monohydrate
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate
Polysorbate 20
Sodium chloride
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω απουσίας μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C). Να μην καταψύχεται. Διατηρείτε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για προστασία από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες που δεν έχουν ανοιχθεί μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψυγείου, αλλά σε θερμοκρασία κάτω των 25°C για συνολική μέγιστη περίοδο 5 ημερών. Η αναθεωρημένη ημερομηνία λήξης της αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερομηνία λήξης που έχει ορισθεί σύμφωνα με τη 24μηνια διάρκεια ζωής του προϊόντος. Μετά το πέρας των 5 ημερών αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C οι προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να απορρίπτονται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα υδρολυτικής κλάσης I με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου, βελόνα 27 gauge από ανοξείδωτο ατσάλι με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης από άκαμπτο φυσικό καουτσούκ και πολυστυρένιο, έμβολο από πολυστυρένιο και προστατευτικό περίβλημα βελόνης. Διατίθεται σε συσκευασία των 6 προγεμισμένων συριγγών.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης χρησιμοποιηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος ή υπολείμματος που προκύπτει από τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν και άλλος χειρισμός του προϊόντος

Οποιοδήποτε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Όταν χορηγείται υποδορίως, το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται σε κάθε χορήγηση.

Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο, ελεύθερο ορατών σωματιδίων και αν η συνεκτικότητά του μοιάζει μ' αυτή του ύδατος.

Μην ανακινείτε τη σύριγγα. Παρατεταμένη, έντονη ανατάραξη δυνατόν να μετουσιώσει τη δραστητική ουσία.

Η σύριγγα έχει προσυναρμολογηθεί και διαθέτει προστατευτικό περίβλημα βελόνας προς αποφυγή τραυματισμών. Αυτό δεν επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία της σύριγγας, η οποία μπορεί να περιστραφεί στη συσκευή. Χορηγήστε την απαιτούμενη ποσότητα. Μετά την πραγματοποίηση της ένεσης, το προστατευτικό περίβλημα θα καλύψει τη βελόνα κατά την απελευθέρωση του εμβόλου. Αφήστε τη σύριγγα να κινηθεί προς τα επάνω έως ότου καλυφθεί ολόκληρη η βελόνα από το προστατευτικό περίβλημα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 8.000 IU/0,4 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 8.000 IU ανά 0,4 ml δόσης (20.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

Η δέλτα εποετίνη παράγεται στα ανθρώπινα κύτταρα (HT-1080) με τεχνολογία ενεργοποίησης γονιδίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο και υδαρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dynepo ενδείκνυται για τη θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) σε ενήλικους ασθενείς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Dynepo θα πρέπει να αρχίζει από ιατρούς οι οποίοι έχουν εμπειρία στη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με XNA.

Η δοσολογία του Dynepo πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα προκειμένου να επιτευχθούν επίπεδα αιμοσφαιρίνης εντός του στόχου-εύρους των 10-12 g/dL.

Τα συμπτώματα και οι επιπτώσεις της αναιμίας μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη γενική σοβαρότητα της ασθένειας. Απαιτείται αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης σε κάθε περίπτωση για κάθε ανεξάρτητο ασθενή. Το Dynepo πρέπει να χορηγείται είτε υποδερμικά, είτε ενδοφλεβίως, ώστε να μην υπάρξει αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή πάνω από 12 g/dL (7,5 mmol/L). Η υποδερμική χρήση προτιμάται σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ώστε να αποφεύγεται η διάτρηση περιφερειακών φλεβών.

Λόγω της διαφοροποίησης μεταξύ των ασθενών, μπορεί να παρατηρηθούν κατά περιπτώσεις ανεξάρτητες τιμές αιμοσφαιρίνης για έναν ασθενή πάνω και κάτω από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Η διαφοροποίηση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπιστεί με διαχείριση της δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το επίπεδο-στόχος της αιμοσφαιρίνης των 10 g/dL (6,2 mmol/l) έως 12g/dL (7,5mmol/l). Τυχόν παράταση επιπέδου αιμοσφαιρίνης άνω του 12 g/dL (7.5 mmol/l) θα πρέπει να αποφεύγεται. Παρακάτω περιγράφεται οδηγός για την κατάλληλη ρύθμιση δόσης στην περίπτωση που η αιμοσφαιρίνη υπερβεί την τιμή των 12 g/dL (7,5mmol/l) (δείτε την ενότητα Διαχείρισης δόσης παρακάτω).

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή άνω των 2g/dL (1,25 mmol/l) σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν λάβει χώρα, πρέπει να γίνει κατάλληλη ρύθμιση δόσης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται το ελάχιστο κατάλληλο επίπεδο δόσης Dynepo για την παροχή επαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων της αναιμίας.

Διαχείριση δόσης

Η δόση έναρξης είναι 50 IU/kg, 3 φορές την εβδομάδα εφόσον χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Αν χορηγηθεί υποδορίως η δόση είναι 50 IU/kg, 2 φορές την εβδομάδα.

Ίσως δεν είναι αναγκαία η χρήση ερυθροποιητίνης κατά τους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη της περιτοναϊκής αιμοδιύλισης επειδή κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος συχνά παρουσιάζεται αύξηση της αιμοσφαιρίνης.

Πριν από την προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να δοθεί επαρκής χρόνος προκειμένου να προσδιορισθεί η ανταπόκριση του ασθενή σε μια δοσολογία του Dynepo. Επειδή απαιτείται κάποιος χρόνος για την ερυθροποίηση, μπορεί να χρειασθεί ένα διάστημα 4 περίπου εβδομάδων από το χρόνο προσαρμογής της δόσης (έναρξη, αύξηση, μείωση ή διακοπή) μέχρι μιας σημαντικής αλλαγής στην αιμοσφαιρίνη. Συνεπώς, η προσαρμογή της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από μια φορά το μήνα, εκτός και αν ενδείκνυται κλινικά.

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 25% - 50% ή θα πρέπει να γίνει προσωρινή διακοπή της θεραπείας και επανέναρξή της με χαμηλότερη δόση, εάν:

- Η αιμοσφαιρίνη φτάσει σε τιμή ≥ 12 g/dl ή
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι > 2 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά 25 % – 50 % εάν:

- Η τιμή της αιμοσφαιρίνης πέσει κάτω από < 10 g/dl και
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 0,7 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Χορήγηση

Το Dynepo μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή υποδορίως. Η υποδόρια χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από εκπαίδευση από επαγγελματία ιατρό.

Η απαιτούμενη εβδομαδιαία δόση του Dynepo είναι μικρότερη όταν το Dynepo χορηγείται υποδορίως σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Για υποδόρια ένεση, όλο το μήκος της βελόνας πρέπει να εισαχθεί κάθετα σε μια πτυχή του δέρματος, η οποία να συγκρατείται μεταξύ αντίχειρα και δείκτη· η πτυχή του δέρματος θα πρέπει να συγκρατείται καθ' όλη τη διάρκεια της ένεσης.

Η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί μετά την αρχική εφάπαξ χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη ρύθμιση της αναιμίας που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν απαιτείται κάποια ειδική ρύθμιση της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική νόσο και νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει, όπου είναι δυνατό, να διατηρείται η ολική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7 και 9 g/dl.

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Dynepo δεν μπορούν να αξιολογηθούν για ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μη ελεγχόμενη υπέρταση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση συντήρησης αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει το άνω όριο της στοχευόμενης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης που συνιστάται στην ενότητα 4.2.

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και καρδιαγγειακών επεισοδίων όταν οι παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (ΠΔΕ) χορηγήθηκαν για επίτευξη τιμής αιμοσφαιρίνης άνω των 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη που αποδίδονται στη χορήγηση εποετίνης όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αυξηθεί πέρα από το επίπεδο που είναι αναγκαίο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αποφυγή μετάγγισης αίματος.

Υπέρταση

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν κάποιο ιστορικό υπέρτασης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με Dynepo μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσεως ή επιδείνωση της υπάρχουσας υπέρτασης.

Γι' αυτό σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με το Dynepo, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για τη στενή παρακολούθηση και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής προκειμένου να αποφευχθούν οξείες επιπλοκές όπως υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και οι σχετιζόμενες με αυτή επιπλοκές (σπασμοί, εγκεφαλικό επεισόδιο). Αν παρουσιασθούν αυτές οι αντιδράσεις, απαιτείται άμεση φροντίδα από ένα ιατρό και μονάδα εντατικής θεραπείας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε ξαφνικές διαξιφιστικές ημικρανιακού τύπου κεφαλαλγίες σαν ένα πιθανό σημείο προειδοποίησης.

Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσεως μπορεί να απαιτούν αγωγή με αντιυπερτασικά φάρμακα ή αύξηση της δοσολογίας της υπάρχουσας αντιυπερτασικής αγωγής. Επιπλέον χρειάζεται να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της χορηγούμενης δόσης του Dynepo. Στην περίπτωση που τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως παραμένουν υψηλά, μπορεί να απαιτηθεί παροδική διακοπή της θεραπείας με Dynepo.

Εφόσον ελεγχθεί η υπέρταση με πιο εντατική θεραπεία, τότε μπορεί να ξαναρχίσει η αγωγή με Dynepo σε μειωμένη δοσολογία.

Υπολογισμός σιδήρου

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Dynepo μπορεί να παρουσιασθεί απόλυτη ή λειτουργική έλλειψη σιδήρου. Αυτή είναι η πλέον συνήθης αιτία ελλιπούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με ερυθροποιητίνη.

Γι' αυτό θα πρέπει να εκτιμώνται οι αποθήκες σιδήρου του ασθενή συμπεριλαμβανομένου του κορεσμού της τρανσφερρίνης και της φερριτίνης ορού πριν από την αγωγή με Dynepo και κατά τη διάρκεια αυτής. Ο κορεσμός τρανσφερρίνης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20% και η φερριτίνη κατ' ελάχιστον 100 ng/ml. Εφόσον ο κορεσμός τρανσφερρίνης μειωθεί κάτω από 20% ή στην περίπτωση που η τιμή της φερριτίνης είναι μικρότερη από 100 ng/ml, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί σίδηρος.

Ουσιαστικά, τελικά σε όλους τους ασθενείς θα απαιτηθεί συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου προκειμένου να αυξηθεί ή να διατηρηθεί ο κορεσμός τρανσφερρίνης και η φερριτίνη σε επίπεδα τα οποία θα υποστηρίξουν επαρκώς την ερυθροποίηση που διεγείρεται από το Dynepo.

Η αναιμία σε ασθενείς ανθεκτικούς στην εποετίνη ή σε ασθενείς που υποανταποκρίνονται με αποτυχία να αποκριθούν στις 20.000 IU εβδομαδιαίως πρέπει να διερευνάται, συμπεριλαμβανόμενης και της παραπομπής σε κάποιο αιματολόγο.

Σε ασθενή πλήρη σιδήρου με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με Dynepo, θα πρέπει να εκτιμηθούν και να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά, εφόσον είναι αναγκαίο, οι ακόλουθες καταστάσεις:

- Λοίμωξη/φλεγμονή
- Μη εμφανής απώλεια αίματος
- Υπερπαραθυρεοειδισμός/κυστική ινώδης οστεΐτις
- Δηλητηρίαση από αργίλιο
- Αιμοσφαιρινοπάθειες όπως μεσογειακή αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία

- Έλλειψη βιταμινών, π.χ. φολλικού οξέος ή ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂
- Αιμόλυση
- Κακοήθη νοσήματα συμπεριλαμβανόμενου του πολλαπλού μυελώματος και του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
- Υποσιτισμός

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Συνιστάται όπως διενεργείται τακτικά γενική αίματος και αιμοπεταλίων.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθούν στον προτεινόμενο στόχο-εύρος και να εδραιωθεί η δόση συντήρησης. Μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης, η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει και πάλι να προσδιορίζεται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθεί στο στόχο-εύρος. Στη συνέχεια θα πρέπει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να παρακολουθούνται σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

Οι βιοχημικές τιμές του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την αγωγή με Dynepo τακτικά.

Άλλα

Αφού μπορεί να παρουσιασθούν αναφυλακτικές αντιδράσεις με την ερυθροποιητίνη, μολονότι δεν έχει παρατηρηθεί με το Dynepo, συνιστάται όπως η πρώτη δόση χορηγηθεί κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Η χρήση του Dynepo σε ασθενείς με νεφροσκλήρυνση που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα, αφού δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί με βεβαιότητα μια πιθανή επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με Dynepo μπορεί να απαιτηθεί αυξημένη αντιπηκτική αγωγή για να προληφθεί η θρόμβωση της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.

Κατάχρηση της εποετίνης από υγιή άτομα μπορεί να προκαλέσει υπερβολική αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Αυτό μπορεί να συνδέεται με επικίνδυνες για τη ζωή καρδιαγγειακές επιπλοκές.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Κατά την αγωγή με Dynepo στην πορεία των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε έγκυες γυναίκες.

Σε περίπτωση που χορηγηθεί κατά την κύηση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη υποκατάσταση σιδήρου για τη μητέρα.

Γαλουχία: Δεν είναι γνωστό αν το Dynepo απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ανθρώπων. Επειδή πολλές ουσίες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, απαιτείται προσοχή όταν το Dynepo χορηγείται σε θηλάζουσες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Dynepo δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά προσέγγιση 10% των ασθενών αναμένεται να αντιμετωπίσει μια ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο. Οι πλέον κοινές είναι η υπέρταση, η ξέσπασμα σχετιζόμενο με θρόμβωση και κεφαλαλγία. Η κλινική εμπειρία με τις εποετίνες δείχνει ότι ο κίνδυνος για υπέρταση και θρόμβωση μπορεί να μειωθεί με τιτλοδότηση της δόσης ούτως ώστε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης να διατηρηθούν μεταξύ 10 και 12 g/dl.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Dynepo παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<u>Σύστημα του σώματος</u>	<u>Συχνές (>1/100, <1/10)</u>	<u>Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)</u>
<u>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</u>		Πολυκυτταραιμία Θρομβοκυττάρωση	
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</u>	Κεφαλαλγία		Σπασμοί
<u>Αγγειακές διαταραχές:</u>	Υπέρταση		
<u>Γαστρεντερικές διαταραχές:</u>		Διάρροια Ναυτία	
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</u>		Κνησμός	
<u>Γενικές διαταραχές και συνθήκες στη θέση χορήγησης:</u>	Θρόμβωση σχετιζόμενη με την προσπέλαση	Άλγος Αντίδραση στη θέση της ενέσεως (π.χ. άλγος, αιμορραγία) Σύνδρομο όμοιο με της γρίπης (γριπώδες σύνδρομο)	

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στις τιμές των βιοχημικών εξετάσεων του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. κεφ. 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει προσδιορισθεί η μέγιστη δόση της δέλτα εποετίνης που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις.

Η αγωγή μπορεί να καταλήξει σε πολυκυτταραιμία εφόσον δεν παρακολουθηθούν προσεκτικά η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης και δεν ρυθμισθεί σωστά η δόση. Αν γίνει υπέρβαση του συνιστώμενου στόχου-εύρους, θα πρέπει να διακοπεί παροδικά η αγωγή δέλτα εποετίνης μέχρι να επανέλθουν στο συνιστώμενο στόχο-εύρος η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης. Στη συνέχεια η δέλτα εποετίνη μπορεί να επανεισαχθεί σε μικρότερη δοσολογία (βλ. κεφ. 4.2).

Αν παρουσιασθεί σοβαρή πολυκυτταραιμία συνιστώνται οι συμβατικές μέθοδοι (φλεβοτομή) για να μειωθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικό, κωδικός ATC: B03XA.

Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία διεγείρει το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα από τη δεξαμενή των αρχέγονων κυττάρων. Δρα ως διεγερτικός παράγοντας της μίτωσης και ως ορμόνη προκαλούσα διαφοροποίηση.

Μετά την ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση η βιολογική δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης έχει αποδειχθεί σε ποικίλα μοντέλα ζώων *in vivo* (αρουραίους και σκύλους). Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης, αυξάνει ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των δικτυοερυthroκυττάρων καθώς επίσης και ο ρυθμός πρόσληψης του ⁵⁹Fe.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, με βάση την κλινική ανταπόκριση δεν υπήρξαν ενδείξεις ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της δέλτα εποετίνης στον άνθρωπο.

Όταν διακοπεί η χορήγηση, οι ερυθροποιητικές παράμετροι επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα εντός 1 έως 3 μηνών της περιόδου αποκατάστασης. Η υποδόρια χορήγηση εμφανίζει την ίδια διέγερση της ερυθροποίησης όπως και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Ασθενείς με καρκίνο

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη διαχείριση αναιμίας που σχετίζεται με καρκίνο.

Η ερυθροποιητίνη είναι παράγοντας ανάπτυξης που διεγείρει κυρίως την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι υποδοχείς της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκφράζονται στην επιφάνεια διαφόρων κυττάρων όγκων.

Εξετάστηκε η επιβίωση και η ανάπτυξη όγκου σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες της εποετίνης άλφα, βήτα και της δαρβεποετίνης άλφα σε σύνολο 2.833 ασθενών, από τις οποίες μελέτες οι τέσσερις ήταν διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) και μία ήταν μελέτη ανοικτής ετικέτας. Δύο από τις μελέτες αφορούσαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Η στοχευόμενη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε δύο μελέτες ήταν > 13 g/dL, ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν 12-14 g/dL. Στη μελέτη ανοικτής ετικέτας δεν υπήρξε διαφορά στην όλη επιβίωση μεταξύ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και σ' αυτούς της ομάδας ελέγχου. Στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) μελέτες, οι αναλογίες κινδύνου για τη γενική επιβίωση ποίκιλλαν μεταξύ 1,25 και 2,47 προς όφελος των μαρτύρων. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει συνεπή μη εξηγήσιμη στατιστικά σημαντική υπέρβαση θνητότητας σε ασθενείς που πάσχουν από αναιμία σχετιζόμενη με διάφορους κοινούς καρκίνους, οι οποίοι έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η έκβαση της γενικής επιβίωσης στις δοκιμές δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί ικανοποιητικά με διαφορές στο ποσοστό περιστατικών της θρόμβωσης και των σχετιζόμενων επιπλοκών μεταξύ αυτών που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και αυτών που ήταν στην ομάδα ελέγχου.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριλάμβανε περισσότερους από 9000 ασθενείς με καρκίνο που συμμετείχαν σε 57 κλινικές μελέτες. Η μετά-ανάλυση των δεδομένων γενικής επιβίωσης παρήγαγε ένα σημείο υπολογισμού αναλογίας κινδύνου προς όφελος της ομάδας ελέγχου (95% ΔΕ: 0,99, 1,18, 42 δοκιμές και 8167 ασθενείς). Αυξημένος σχετικός κίνδυνος θρομβολυτικών συμβαμάτων (RR 1,67, 95% ΔΕ: 1,35, 2,06, 35 δοκιμές και 6769 ασθενείς) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Συνεπώς, υπάρχει συνεπής απόδειξη για να υπονοηθεί ότι μπορεί να υπάρξει σημαντική βλάβη σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Η έκταση στην οποία μπορεί να ισχύουν αυτές οι εκβάσεις για τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για την επίτευξη συγκεντρώσεων

αιμοσφαιρίνης μικρότερων των 13 g/dL, δεν είναι ξεκάθαρο διότι ελάχιστοι ασθενείς μ' αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν συμπεριληφθεί στα δεδομένα που ανασκοπήθηκαν. Δεν έχουν ερευνηθεί οι εκβάσεις της επιβίωσης και εξέλιξης όγκων σε ασθενείς με καρκίνο που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Dynero για αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η έκταση στην οποία οι εκβάσεις που έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να ισχύουν γι' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν είναι ξεκάθαρη, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη ότι οι δόσεις που χορηγήθηκαν για τη νεφρική ένδειξη είναι χαμηλότερες απ' αυτές που ισχύουν για την ένδειξη καρκίνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης εξετάστηκε η φαρμακοκινητική της ερυθροποιητίνης τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής προσεγγίζει τον ολικό όγκο αίματος και κυμαίνεται από 0,063 έως 0,097 l/kg. Στους ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης κυμαίνεται από 4,7 έως 13,2 ώρες. Στα υγιή άτομα ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 50% περίπου μικρότερος. Στον ορό διατηρούνται μετρήσιμες συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης η έκθεση στην ερυθροποιητίνη αυξάνει αναλογικά, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις των 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της δέλτα εποετίνης μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση, 3 φορές την εβδομάδα. Μετά την υποδόρια χορήγηση της δέλτα εποετίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται 8 έως 36 ώρες από την ένεση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της δέλτα εποετίνης μετά την υποδόρια χορήγηση είναι παρατεταμένος σε σύγκριση με εκείνο της ενδοφλέβιας χορήγησης και κυμαίνεται στους ασθενείς από 27 έως 33 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της υποδόρια χορηγούμενης δέλτα εποετίνης είναι μεταξύ 26% και 36%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα που πραγματοποιήθηκαν τόσο με Dynero όσο και με άλφα εποετίνη σε εγκύους θήλεις αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν κάποια τερατογόνο δράση. Ωστόσο καταδείχθηκαν αναστρέψιμες επιδράσεις στους απογόνους στην ανάπτυξη και αιμοποίηση, οι οποίες έχουν σχέση με αυτή την κατηγορία.

Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις μόνο σε συγκεντρώσεις που θεωρούνται ότι υπερβαίνουν αρκετά τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, κάτι που υποδεικνύει μικρή σημασία στην κλινική πράξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium phosphate monobasic, monohydrate
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate
Polysorbate 20
Sodium chloride
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω απουσίας μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C). Να μην καταψύχεται. Διατηρείτε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για προστασία από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες που δεν έχουν ανοιχθεί μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψυγείου, αλλά σε θερμοκρασία κάτω των 25°C για συνολική μέγιστη περίοδο 5 ημερών. Η αναθεωρημένη ημερομηνία λήξης της αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερομηνία λήξης που έχει ορισθεί σύμφωνα με τη 24μηνια διάρκεια ζωής του προϊόντος. Μετά το πέρας των 5 ημερών αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C οι προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να απορρίπτονται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα υδρολυτικής κλάσης I με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου, βελόνα 27 gauge από ανοξείδωτο ατσάλι με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης από άκαμπτο φυσικό καουτσούκ και πολυστυρένιο, έμβολο από πολυστυρένιο και προστατευτικό περίβλημα βελόνης. Διατίθεται σε συσκευασία των 6 προγεμισμένων συρίγγων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης χρησιμοποιηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος ή υπολείμματος που προκύπτει από τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν και άλλος χειρισμός του προϊόντος

Οποιοδήποτε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Όταν χορηγείται υποδορίως, το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται σε κάθε χορήγηση.

Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο, ελεύθερο ορατών σωματιδίων και αν η συνεκτικότητά του μοιάζει μ' αυτή του ύδατος.

Μην ανακινείτε τη σύριγγα. Παρατεταμένη, έντονη ανατάραξη δυνατόν να μετουσιώσει τη δραστητική ουσία.

Η σύριγγα έχει προσυναρμολογηθεί και διαθέτει προστατευτικό περίβλημα βελόνας προς αποφυγή τραυματισμών. Αυτό δεν επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία της σύριγγας, η οποία μπορεί να περιστραφεί στη συσκευή. Χορηγήστε την απαιτούμενη ποσότητα. Μετά την πραγματοποίηση της ένεσης, το προστατευτικό περίβλημα θα καλύψει τη βελόνα κατά την απελευθέρωση του εμβόλου. Αφήστε τη σύριγγα να κινηθεί προς τα επάνω έως ότου καλυφθεί ολόκληρη η βελόνα από το προστατευτικό περίβλημα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 10.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 10.000 IU ανά 0,5 ml δόσης (20.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

Η δέλτα εποετίνη παράγεται στα ανθρώπινα κύτταρα (HT-1080) με τεχνολογία ενεργοποίησης γονιδίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο και υδαρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dynepo ενδείκνυται για τη θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) σε ενήλικους ασθενείς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Dynepo θα πρέπει να αρχίζει από ιατρούς οι οποίοι έχουν εμπειρία στη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με XNA.

Η δοσολογία του Dynepo πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα προκειμένου να επιτευχθούν επίπεδα αιμοσφαιρίνης εντός του στόχου-εύρους των 10-12 g/dL.

Τα συμπτώματα και οι επιπτώσεις της αναιμίας μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη γενική σοβαρότητα της ασθένειας. Απαιτείται αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης σε κάθε περίπτωση για κάθε ανεξάρτητο ασθενή. Το Dynepo πρέπει να χορηγείται είτε υποδερμικά, είτε ενδοφλεβίως, ώστε να μην υπάρξει αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή πάνω από 12 g/dL (7,5 mmol/L). Η υποδερμική χρήση προτιμάται σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ώστε να αποφεύγεται η διάτρηση περιφερειακών φλεβών.

Λόγω της διαφοροποίησης μεταξύ των ασθενών, μπορεί να παρατηρηθούν κατά περιπτώσεις ανεξάρτητες τιμές αιμοσφαιρίνης για έναν ασθενή πάνω και κάτω από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Η διαφοροποίηση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπιστεί με διαχείριση της δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το επίπεδο-στόχος της αιμοσφαιρίνης των 10 g/dL (6,2 mmol/l) έως 12g/dL (7,5mmol/l). Τυχόν παράταση επιπέδου αιμοσφαιρίνης άνω του 12 g/dL (7.5 mmol/l) θα πρέπει να αποφεύγεται. Παρακάτω περιγράφεται οδηγός για την κατάλληλη ρύθμιση δόσης στην περίπτωση που η αιμοσφαιρίνη υπερβεί την τιμή των 12 g/dL (7,5mmol/l) (δείτε την ενότητα Διαχείρισης δόσης παρακάτω).

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε τιμή άνω των 2g/dL (1,25 mmol/l) σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν λάβει χώρα, πρέπει να γίνει κατάλληλη ρύθμιση δόσης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται το ελάχιστο κατάλληλο επίπεδο δόσης Dynepo για την παροχή επαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων της αναιμίας.

Διαχείριση δόσης

Η δόση έναρξης είναι 50 IU/kg, 3 φορές την εβδομάδα εφόσον χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Αν χορηγηθεί υποδορίως η δόση είναι 50 IU/kg, 2 φορές την εβδομάδα.

Ίσως δεν είναι αναγκαία η χρήση ερυθροποιητίνης κατά τους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη της περιτοναϊκής αιμοδιύλισης επειδή κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος συχνά παρουσιάζεται αύξηση της αιμοσφαιρίνης.

Πριν από την προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να δοθεί επαρκής χρόνος προκειμένου να προσδιορισθεί η ανταπόκριση του ασθενή σε μια δοσολογία του Dynepo. Επειδή απαιτείται κάποιος χρόνος για την ερυθροποίηση, μπορεί να χρειασθεί ένα διάστημα 4 περίπου εβδομάδων από το χρόνο προσαρμογής της δόσης (έναρξη, αύξηση, μείωση ή διακοπή) μέχρι μιας σημαντικής αλλαγής στην αιμοσφαιρίνη. Συνεπώς, η προσαρμογή της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από μια φορά το μήνα, εκτός και αν ενδείκνυται κλινικά.

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 25% - 50% ή θα πρέπει να γίνει προσωρινή διακοπή της θεραπείας και επανέναρξή της με χαμηλότερη δόση, εάν:

- Η αιμοσφαιρίνη φτάσει σε τιμή ≥ 12 g/dl ή
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι > 2 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά 25 % – 50 % εάν:

- Η τιμή της αιμοσφαιρίνης πέσει κάτω από < 10 g/dl και
- Ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 0,7 g/dl σε οποιαδήποτε περίοδο 4 εβδομάδων.

Χορήγηση

Το Dynepo μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή υποδορίως. Η υποδόρια χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από εκπαίδευση από επαγγελματία ιατρό.

Η απαιτούμενη εβδομαδιαία δόση του Dynepo είναι μικρότερη όταν το Dynepo χορηγείται υποδορίως σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Για υποδόρια ένεση, όλο το μήκος της βελόνας πρέπει να εισαχθεί κάθετα σε μια πτυχή του δέρματος, η οποία να συγκρατείται μεταξύ αντίχειρα και δείκτη· η πτυχή του δέρματος θα πρέπει να συγκρατείται καθ' όλη τη διάρκεια της ένεσης.

Η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί μετά την αρχική εφάπαξ χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη ρύθμιση της αναιμίας που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν απαιτείται κάποια ειδική ρύθμιση της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική νόσο και νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει, όπου είναι δυνατό, να διατηρείται η ολική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7 και 9 g/dl.

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Dynepo δεν μπορούν να αξιολογηθούν για ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μη ελεγχόμενη υπέρταση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση συντήρησης αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει το άνω όριο της στοχευόμενης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης που συνιστάται στην ενότητα 4.2.

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και καρδιαγγειακών επεισοδίων όταν οι παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (ΠΔΕ) χορηγήθηκαν για επίτευξη τιμής αιμοσφαιρίνης άνω των 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη που αποδίδονται στη χορήγηση εποετίνης όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αυξηθεί πέρα από το επίπεδο που είναι αναγκαίο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αποφυγή μετάγγισης αίματος.

Υπέρταση

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν κάποιο ιστορικό υπέρτασης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με Dynepo μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσεως ή επιδείνωση της υπάρχουσας υπέρτασης.

Γι' αυτό σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με το Dynepo, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για τη στενή παρακολούθηση και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής προκειμένου να αποφευχθούν οξείες επιπλοκές όπως υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και οι σχετιζόμενες με αυτή επιπλοκές (σπασμοί, εγκεφαλικό επεισόδιο). Αν παρουσιασθούν αυτές οι αντιδράσεις, απαιτείται άμεση φροντίδα από ένα ιατρό και μονάδα εντατικής θεραπείας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε ξαφνικές διαξιφιστικές ημικρανιακού τύπου κεφαλαλγίες σαν ένα πιθανό σημείο προειδοποίησης.

Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσεως μπορεί να απαιτούν αγωγή με αντιυπερτασικά φάρμακα ή αύξηση της δοσολογίας της υπάρχουσας αντιυπερτασικής αγωγής. Επιπλέον χρειάζεται να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της χορηγούμενης δόσης του Dynepo. Στην περίπτωση που τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως παραμένουν υψηλά, μπορεί να απαιτηθεί παροδική διακοπή της θεραπείας με Dynepo.

Εφόσον ελεγχθεί η υπέρταση με πιο εντατική θεραπεία, τότε μπορεί να ξαναρχίσει η αγωγή με Dynepo σε μειωμένη δοσολογία.

Υπολογισμός σιδήρου

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Dynepo μπορεί να παρουσιασθεί απόλυτη ή λειτουργική έλλειψη σιδήρου. Αυτή είναι η πλέον συνήθης αιτία ελλιπούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με ερυθροποιητίνη.

Γι' αυτό θα πρέπει να εκτιμώνται οι αποθήκες σιδήρου του ασθενή συμπεριλαμβανομένου του κορεσμού της τρανσφερρίνης και της φερριτίνης ορού πριν από την αγωγή με Dynepo και κατά τη διάρκεια αυτής. Ο κορεσμός τρανσφερρίνης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20% και η φερριτίνη κατ' ελάχιστον 100 ng/ml. Εφόσον ο κορεσμός τρανσφερρίνης μειωθεί κάτω από 20% ή στην περίπτωση που η τιμή της φερριτίνης είναι μικρότερη από 100 ng/ml, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί σίδηρος.

Ουσιαστικά, τελικά σε όλους τους ασθενείς θα απαιτηθεί συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου προκειμένου να αυξηθεί ή να διατηρηθεί ο κορεσμός τρανσφερρίνης και η φερριτίνη σε επίπεδα τα οποία θα υποστηρίξουν επαρκώς την ερυθροποίηση που διεγείρεται από το Dynepo.

Η αναιμία σε ασθενείς ανθεκτικούς στην εποετίνη ή σε ασθενείς που υποανταποκρίνονται με αποτυχία να αποκριθούν στις 20.000 IU εβδομαδιαίως πρέπει να διερευνάται, συμπεριλαμβανόμενης και της παραπομπής σε κάποιο αιματολόγο.

Σε ασθενή πλήρη σιδήρου με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με Dynepo, θα πρέπει να εκτιμηθούν και να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά, εφόσον είναι αναγκαίο, οι ακόλουθες καταστάσεις:

- Λοίμωξη/φλεγμονή
- Μη εμφανής απώλεια αίματος
- Υπερπαραθυρεοειδισμός/κυστική ινώδης οστεΐτις
- Δηλητηρίαση από αργίλιο
- Αιμοσφαιρινοπάθειες όπως μεσογειακή αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία

- Έλλειψη βιταμινών, π.χ. φολλικού οξέος ή ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂
- Αιμόλυση
- Κακοήθη νοσήματα συμπεριλαμβανόμενου του πολλαπλού μυελώματος και του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
- Υποσιτισμός

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Συνιστάται όπως διενεργείται τακτικά γενική αίματος και αιμοπεταλίων.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθούν στον προτεινόμενο στόχο-εύρος και να εδραιωθεί η δόση συντήρησης. Μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης, η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει και πάλι να προσδιορίζεται μια φορά την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθεί στο στόχο-εύρος. Στη συνέχεια θα πρέπει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να παρακολουθούνται σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

Οι βιοχημικές τιμές του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την αγωγή με Dynepo τακτικά.

Άλλα

Αφού μπορεί να παρουσιασθούν αναφυλακτικές αντιδράσεις με την ερυθροποιητίνη, μολονότι δεν έχει παρατηρηθεί με το Dynepo, συνιστάται όπως η πρώτη δόση χορηγηθεί κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Η χρήση του Dynepo σε ασθενείς με νεφροσκλήρυνση που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα, αφού δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί με βεβαιότητα μια πιθανή επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με Dynepo μπορεί να απαιτηθεί αυξημένη αντιπηκτική αγωγή για να προληφθεί η θρόμβωση της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.

Κατάχρηση της εποετίνης από υγιή άτομα μπορεί να προκαλέσει υπερβολική αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Αυτό μπορεί να συνδέεται με επικίνδυνες για τη ζωή καρδιαγγειακές επιπλοκές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Κατά την αγωγή με Dynepo στην πορεία των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε έγκυες γυναίκες.

Σε περίπτωση που χορηγηθεί κατά την κύηση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη υποκατάσταση σιδήρου για τη μητέρα.

Γαλουχία: Δεν είναι γνωστό αν το Dynepo απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ανθρώπων. Επειδή πολλές ουσίες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, απαιτείται προσοχή όταν το Dynepo χορηγείται σε θηλάζουσες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Dynepo δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά προσέγγιση 10% των ασθενών αναμένεται να αντιμετωπίσει μια ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο. Οι πλέον κοινές είναι η υπέρταση, η ξέσπασμα σχετιζόμενο με θρόμβωση και κεφαλαλγία. Η κλινική εμπειρία με τις εποετίνες δείχνει ότι ο κίνδυνος για υπέρταση και θρόμβωση μπορεί να μειωθεί με τιτλοδότηση της δόσης ούτως ώστε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης να διατηρηθούν μεταξύ 10 και 12 g/dl.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Dynepo παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<u>Σύστημα του σώματος</u>	<u>Συχνές (>1/100, <1/10)</u>	<u>Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)</u>
<u>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</u>		Πολυκυτταραιμία Θρομβοκυττάρωση	
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</u>	Κεφαλαλγία		Σπασμοί
<u>Αγγειακές διαταραχές:</u>	Υπέρταση		
<u>Γαστρεντερικές διαταραχές:</u>		Διάρροια Ναυτία	
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</u>		Κνησμός	
<u>Γενικές διαταραχές και συνθήκες στη θέση χορήγησης:</u>	Θρόμβωση σχετιζόμενη με την προσπέλαση	Άλγος Αντίδραση στη θέση της ενέσεως (π.χ. άλγος, αιμορραγία) Σύνδρομο όμοιο με της γρίπης (γριπώδες σύνδρομο)	

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στις τιμές των βιοχημικών εξετάσεων του ορού συμπεριλαμβανομένων της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. κεφ. 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει προσδιορισθεί η μέγιστη δόση της δέλτα εποετίνης που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις.

Η αγωγή μπορεί να καταλήξει σε πολυκυτταραιμία εφόσον δεν παρακολουθηθούν προσεκτικά η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης και δεν ρυθμισθεί σωστά η δόση. Αν γίνει υπέρβαση του συνιστώμενου στόχου-εύρους, θα πρέπει να διακοπεί παροδικά η αγωγή δέλτα εποετίνης μέχρι να επανέλθουν στο συνιστώμενο στόχο-εύρος η αιμοσφαιρίνη/ο αιματοκρίτης. Στη συνέχεια η δέλτα εποετίνη μπορεί να επανεισαχθεί σε μικρότερη δοσολογία (βλ. κεφ. 4.2).

Αν παρουσιασθεί σοβαρή πολυκυτταραιμία συνιστώνται οι συμβατικές μέθοδοι (φλεβοτομή) για να μειωθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικό, κωδικός ATC: B03XA.

Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία διεγείρει το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα από τη δεξαμενή των αρχέγονων κυττάρων. Δρα ως διεγερτικός παράγοντας της μίτωσης και ως ορμόνη προκαλούσα διαφοροποίηση.

Μετά την ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση η βιολογική δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης έχει αποδειχθεί σε ποικίλα μοντέλα ζώων *in vivo* (αρουραίους και σκύλους). Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης, αυξάνει ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των δικτυοερυthroκυττάρων καθώς επίσης και ο ρυθμός πρόσληψης του ⁵⁹Fe.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, με βάση την κλινική ανταπόκριση δεν υπήρξαν ενδείξεις ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της δέλτα εποετίνης στον άνθρωπο.

Όταν διακοπεί η χορήγηση, οι ερυθροποιητικές παράμετροι επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα εντός 1 έως 3 μηνών της περιόδου αποκατάστασης. Η υποδόρια χορήγηση εμφανίζει την ίδια διέγερση της ερυθροποίησης όπως και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Ασθενείς με καρκίνο

Το Dynepo δεν ενδείκνυται για τη διαχείριση αναιμίας που σχετίζεται με καρκίνο.

Η ερυθροποιητίνη είναι παράγοντας ανάπτυξης που διεγείρει κυρίως την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι υποδοχείς της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκφράζονται στην επιφάνεια διαφόρων κυττάρων όγκων.

Εξετάστηκε η επιβίωση και η ανάπτυξη όγκου σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες της εποετίνης άλφα, βήτα και της δαρβεποετίνης άλφα σε σύνολο 2.833 ασθενών, από τις οποίες μελέτες οι τέσσερις ήταν διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) και μία ήταν μελέτη ανοικτής ετικέτας. Δύο από τις μελέτες αφορούσαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Η στοχευόμενη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε δύο μελέτες ήταν > 13 g/dL, ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν 12-14 g/dL. Στη μελέτη ανοικτής ετικέτας δεν υπήρξε διαφορά στην όλη επιβίωση μεταξύ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και σ' αυτούς της ομάδας ελέγχου. Στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (πλασέμπο) μελέτες, οι αναλογίες κινδύνου για τη γενική επιβίωση ποίκιλλαν μεταξύ 1,25 και 2,47 προς όφελος των μαρτύρων. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει συνεπή μη εξηγήσιμη στατιστικά σημαντική υπέρβαση θνητότητας σε ασθενείς που πάσχουν από αναιμία σχετιζόμενη με διάφορους κοινούς καρκίνους, οι οποίοι έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η έκβαση της γενικής επιβίωσης στις δοκιμές δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί ικανοποιητικά με διαφορές στο ποσοστό περιστατικών της θρόμβωσης και των σχετιζόμενων επιπλοκών μεταξύ αυτών που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και αυτών που ήταν στην ομάδα ελέγχου.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριλάμβανε περισσότερους από 9000 ασθενείς με καρκίνο που συμμετείχαν σε 57 κλινικές μελέτες. Η μετά-ανάλυση των δεδομένων γενικής επιβίωσης παρήγαγε ένα σημείο υπολογισμού αναλογίας κινδύνου προς όφελος της ομάδας ελέγχου (95% ΔΕ: 0,99, 1,18, 42 δοκιμές και 8167 ασθενείς). Αυξημένος σχετικός κίνδυνος θρομβολυτικών συμβαμάτων (RR 1,67, 95% ΔΕ: 1,35, 2,06, 35 δοκιμές και 6769 ασθενείς) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Συνεπώς, υπάρχει συνεπής απόδειξη για να υπονοηθεί ότι μπορεί να υπάρξει σημαντική βλάβη σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Η έκταση στην οποία μπορεί να ισχύουν αυτές οι εκβάσεις για τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για την επίτευξη συγκεντρώσεων

αιμοσφαιρίνης μικρότερων των 13 g/dL, δεν είναι ξεκάθαρο διότι ελάχιστοι ασθενείς μ' αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν συμπεριληφθεί στα δεδομένα που ανασκοπήθηκαν. Δεν έχουν ερευνηθεί οι εκβάσεις της επιβίωσης και εξέλιξης όγκων σε ασθενείς με καρκίνο που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Dynero για αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η έκταση στην οποία οι εκβάσεις που έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να ισχύουν γι' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν είναι ξεκάθαρη, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη ότι οι δόσεις που χορηγήθηκαν για τη νεφρική ένδειξη είναι χαμηλότερες απ' αυτές που ισχύουν για την ένδειξη καρκίνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης εξετάστηκε η φαρμακοκινητική της ερυθροποιητίνης τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής προσεγγίζει τον ολικό όγκο αίματος και κυμαίνεται από 0,063 έως 0,097 l/kg. Στους ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης κυμαίνεται από 4,7 έως 13,2 ώρες. Στα υγιή άτομα ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 50% περίπου μικρότερος. Στον ορό διατηρούνται μετρήσιμες συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Μετά από τη χορήγηση της δέλτα εποετίνης η έκθεση στην ερυθροποιητίνη αυξάνει αναλογικά, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις των 50 IU/kg έως 300 IU/kg. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της δέλτα εποετίνης μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση, 3 φορές την εβδομάδα. Μετά την υποδόρια χορήγηση της δέλτα εποετίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται 8 έως 36 ώρες από την ένεση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της δέλτα εποετίνης μετά την υποδόρια χορήγηση είναι παρατεταμένος σε σύγκριση με εκείνο της ενδοφλέβιας χορήγησης και κυμαίνεται στους ασθενείς από 27 έως 33 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της υποδόρια χορηγούμενης δέλτα εποετίνης είναι μεταξύ 26% και 36%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα που πραγματοποιήθηκαν τόσο με Dynero όσο και με άλφα εποετίνη σε εγκύους θήλεις αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν κάποια τερατογόνο δράση. Ωστόσο καταδείχθηκαν αναστρέψιμες επιδράσεις στους απογόνους στην ανάπτυξη και αιμοποίηση, οι οποίες έχουν σχέση με αυτή την κατηγορία.

Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις μόνο σε συγκεντρώσεις που θεωρούνται ότι υπερβαίνουν αρκετά τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, κάτι που υποδεικνύει μικρή σημασία στην κλινική πράξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium phosphate monobasic, monohydrate
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate
Polysorbate 20
Sodium chloride
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω απουσίας μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C). Να μην καταψύχεται. Διατηρείτε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για προστασία από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες που δεν έχουν ανοιχθεί μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψυγείου, αλλά σε θερμοκρασία κάτω των 25°C για συνολική μέγιστη περίοδο 5 ημερών. Η αναθεωρημένη ημερομηνία λήξης της αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερομηνία λήξης που έχει ορισθεί σύμφωνα με τη 24μηνια διάρκεια ζωής του προϊόντος. Μετά το πέρας των 5 ημερών αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25°C οι προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να απορρίπτονται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα υδρολυτικής κλάσης I με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου, βελόνα 27 gauge από ανοξείδωτο ατσάλι με προστατευτικό κάλυμμα βελόνης από άκαμπτο φυσικό καουτσούκ και πολυστυρένιο, έμβολο από πολυστυρένιο και προστατευτικό περίβλημα βελόνης. Διατίθεται σε συσκευασία των 6 προγεμισμένων συριγγών.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης χρησιμοποιηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος ή υπολείμματος που προκύπτει από τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν και άλλος χειρισμός του προϊόντος

Οποιοδήποτε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Όταν χορηγείται υποδορίως, το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται σε κάθε χορήγηση.

Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο, ελεύθερο ορατών σωματιδίων και αν η συνεκτικότητά του μοιάζει μ' αυτή του ύδατος.

Μην ανακινείτε τη σύριγγα. Παρατεταμένη, έντονη ανατάραξη δυνατόν να μετουσιώσει τη δραστητική ουσία.

Η σύριγγα έχει προσυναρμολογηθεί και διαθέτει προστατευτικό περίβλημα βελόνας προς αποφυγή τραυματισμών. Αυτό δεν επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία της σύριγγας, η οποία μπορεί να περιστραφεί στη συσκευή. Χορηγήστε την απαιτούμενη ποσότητα. Μετά την πραγματοποίηση της ένεσης, το προστατευτικό περίβλημα θα καλύψει τη βελόνα κατά την απελευθέρωση του εμβόλου. Αφήστε τη σύριγγα να κινηθεί προς τα επάνω έως ότου καλυφθεί ολόκληρη η βελόνα από το προστατευτικό περίβλημα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

B. ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Επωνυμία και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Επωνυμία και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σημείο 4.2).

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Δεν ισχύει.

- **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Ο κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας δεσμεύεται να ολοκληρώσει τις μελέτες και τις επιπλέον δραστηριότητες φαρμοκοεπαγρύπνησης, οι οποίες περιέχονται στο Σχέδιο Φαρμοκοεπαγρύπνησης.

Ένα ενημερωμένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνων, θα πρέπει να προβλέπεται στην Οδηγία του ΕΦΠΑ στα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνων για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, εκτός από τις ενημερώσεις ρουτίνας του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνων που πρέπει να προβλέπονται σε ετήσια βάση έως την έναρξη του τριετούς κύκλου της Περιοδικής Έκθεσης Ασφαλείας (PSUR).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 1.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Δέλτα εποετίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 1.000 IU ανά 0,5 ml δόσης (2.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας
δέλτα εποετίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium
chloride, polysorbate 20 και ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα, 0,5 ml δέλτα εποετίνης σε προγεμισμένη σύριγγα: συσκευασία των 6.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλεβίως/υποδορίως.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγή και άχρωμα διαλύματα. Πριν από τη χρήση διαβάστε το φύλλο οδηγιών
χρήσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μόνο για μια χρήση. Να μη χρησιμοποιείται οποιοδήποτε υπολειπόμενο υγρό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE**

Dynepo 1000

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΜΠΑΙΣΤΕΡ Ή ΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΜΠΑΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 1.000 IU/0,5 ml

Ενέσιμο

Δέλτα εποετίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Dynepo 1.000 IU/0,5 ml
ενέσιμο
Δέλτα εποετίνη
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 ml (2.000 IU/ml).

6. ΑΛΛΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dynepo 2.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Δέλτα εποετίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 2.000 IU ανά 0,5 ml δόσης (4.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium chloride, polysorbate 20 και ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα, 0,5 ml δέλτα εποετίνης σε προγεμισμένη σύριγγα: συσκευασία των 6.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλεβίως/υποδορίως.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγή και άχρωμα διαλύματα. Πριν από τη χρήση διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μόνο για μια χρήση. Να μη χρησιμοποιείται οποιοδήποτε υπολειπόμενο υγρό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE**

Dynepo 2000

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΜΠΛΙΣΤΕΡ Ή ΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΜΠΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 2.000 IU/0,5 ml

Ενέσιμο

Δέλτα εποετίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Dynepo 2.000 IU/0,5 ml
ενέσιμο
Δέλτα εποετίνη
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 ml (4.000 IU/ml).

6. ΑΛΛΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 3.000 IU/0,3 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Δέλτα εποετίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 3.000 IU ανά 0,3 ml δόσης (10.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium chloride, polysorbate 20 και ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα, 0,3 ml δέλτα εποετίνης σε προγεμισμένη σύριγγα: συσκευασία των 6.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλεβίως/υποδορίως.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγή και άχρωμα διαλύματα. Πριν από τη χρήση διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μόνο για μια χρήση. Να μη χρησιμοποιείται οποιοδήποτε υπολειπόμενο υγρό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE**

Dynepo 3000

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΜΠΑΙΣΤΕΡ Ή ΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΜΠΑΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 3.000 IU/0,3 ml

Ενέσιμο

Δέλτα εποετίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ)
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Dynepo 3.000 IU/0,3 ml
ενέσιμο
Δέλτα εποετίνη
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,3 ml (10.000 IU/ml).

6. ΑΛΛΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 4.000 IU/0,4 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Δέλτα εποετίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 4.000 IU ανά 0,4 ml δόσης (10.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium chloride, polysorbate 20 και ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα, 0,4 ml δέλτα εποετίνης σε προγεμισμένη σύριγγα: συσκευασία των 6.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλεβίως/υποδορίως.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγή και άχρωμα διαλύματα. Πριν από τη χρήση διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μόνο για μια χρήση. Να μη χρησιμοποιείται οποιοδήποτε υπολειπόμενο υγρό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE**

Dynepo 4000

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΜΠΑΙΣΤΕΡ Ή ΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΜΠΑΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 4.000 IU/0,4 ml

Ενέσιμο

Δέλτα εποετίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Dynepo 4.000 IU/0,4 ml
ενέσιμο
Δέλτα εποετίνη
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,4 ml (10.000 IU/ml).

6. ΑΛΛΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dynepo 5.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Δέλτα εποετίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 5.000 IU ανά 0,5 ml δόσης (10.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium chloride, polysorbate 20 και ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα, 0,5 ml δέλτα εποετίνης σε προγεμισμένη σύριγγα: συσκευασία των 6.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλεβίως/υποδορίως.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγή και άχρωμα διαλύματα. Πριν από τη χρήση διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μόνο για μια χρήση. Να μη χρησιμοποιείται οποιοδήποτε υπολειπόμενο υγρό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE**

Dynepo 5000

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΜΠΑΙΣΤΕΡ Ή ΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΜΠΑΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 5.000 IU/0,5 ml

Ενέσιμο

Δέλτα εποετίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Dynepo 5.000 IU/0,5 ml
ενέσιμο
Δέλτα εποετίνη
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 ml (10.000 IU/ml).

6. ΑΛΛΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 6.000 IU/0,3 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Δέλτα εποετίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 6.000 IU ανά 0,3 ml δόσης (20.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium chloride, polysorbate 20 και ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα, 0,3 ml δέλτα εποετίνης σε προγεμισμένη σύριγγα: συσκευασία των 6.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλεβίως/υποδορίως.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγή και άχρωμα διαλύματα. Πριν από τη χρήση διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μόνο για μια χρήση. Να μη χρησιμοποιείται οποιοδήποτε υπολειπόμενο υγρό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/011

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE**

Dynepo 6000

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΜΠΑΙΣΤΕΡ Ή ΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΜΠΑΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 6.000 IU/0,3 ml

Ενέσιμο

Δέλτα εποετίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Dynepo 6.000 IU/0,3 ml
ενέσιμο
Δέλτα εποετίνη
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,3 ml (20.000 IU/ml).

6. ΑΛΛΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 8.000 IU/0,4 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Δέλτα εποετίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 8.000 IU ανά 0,4 ml δόσης (20.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium chloride, polysorbate 20 και ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα, 0,4 ml δέλτα εποετίνης σε προγεμισμένη σύριγγα: συσκευασία των 6.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλεβίως/υποδορίως.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγή και άχρωμα διαλύματα. Πριν από τη χρήση διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μόνο για μια χρήση. Να μη χρησιμοποιείται οποιοδήποτε υπολειπόμενο υγρό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE**

Dynepo 8000

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΜΠΑΙΣΤΕΡ Ή ΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΜΠΑΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 8.000 IU/0,4 ml

Ενέσιμο

Δέλτα εποετίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Dynepo 8.000 IU/0,4 ml
ενέσιμο
Δέλτα εποετίνη
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,4 ml (20.000 IU/ml).

6. ΑΛΛΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dynepo 10.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Δέλτα εποετίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 10.000 IU ανά 0,5 ml δόσης (20.000 IU/ml) της δραστικής ουσίας δέλτα εποετίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium chloride, polysorbate 20 και ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα, 0,5 ml δέλτα εποετίνης σε προγεμισμένη σύριγγα: συσκευασία των 6.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλεβίως/υποδορίως.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγή και άχρωμα διαλύματα. Πριν από τη χρήση διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τις σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μόνο για μια χρήση. Να μη χρησιμοποιείται οποιοδήποτε υπολειπόμενο υγρό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/211/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE**

Dynepo 10000

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΜΠΛΙΣΤΕΡ Ή ΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΜΠΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynepo 10.000 IU/0,5 ml

Ενέσιμο

Δέλτα εποετίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ)
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Dynepo 10.000 IU/0,5 ml
ενέσιμο
Δέλτα εποετίνη
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 ml (20.000 IU/ml).

6. ΑΛΛΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ – ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

Dynepo 1.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Dynepo 2.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Dynepo 3.000 IU/0,3 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Dynepo 4.000 IU/0,4 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Dynepo 5.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Dynepo 6.000 IU/0,3 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Dynepo 8.000 IU/0,4 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα
Dynepo 10.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε μια προγεμισμένη σύριγγα

Δέλτα εποετίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε περαιτέρω απορία, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο συμπληρώθηκε για σας. Μην το δίνετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Αν οποιαδήποτε από τις παρενέργειες καταστεί σοβαρή ή αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε παρενέργεια που δεν συμπεριλαμβάνεται στο παρόν φυλλάδιο, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Με το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερωθείτε για τα ακόλουθα:

1. Τι είναι το Dynepo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Dynepo
3. Πώς να πάρετε το Dynepo
4. Πιθανές παρενέργειες
5. Πώς να αποθηκεύσετε το Dynepo
6. Επιπλέον πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DYNERO ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Η δέλτα εποετίνη είναι μια ανθρώπινη ερυθροποιητίνη η οποία γίνεται με μια τεχνολογική μέθοδο η οποία ονομάζεται ενεργοποίηση του γονιδίου και για την οποία χρησιμοποιείται μια ανθρώπινη κυτταρική σειρά.

Η δέλτα εποετίνη είναι μια ορμόνη η οποία διεγείρει την παραγωγή των ερυθροκυττάρων του αίματος στο μυελό των οστών. Τα ερυθροκύτταρα του αίματος είναι πολύ σημαντικά επειδή περιέχουν αιμοσφαιρίνη, μια πρωτεΐνη η οποία διανέμει οξυγόνο στον οργανισμό σας.

Το Dynepo χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της αναιμίας (που συμπεριλαμβάνουν αδιαθεσία, αδυναμία και δυσκολία αναπνοής) που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε ενήλικους ασθενείς. Η αναιμία είναι μια διαταραχή του αίματος η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση των ερυθροκυττάρων του αίματος. Το Dynepo μπορεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (μια τεχνική κάθαρσης του αίματος) ή σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DYNERO

Μην πάρετε το Dynepo

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην δέλτα εποετίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Dynepo,
- σε περίπτωση δυσκολίας ελέγχου της αρτηριακής σας πίεσης.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Dynepo

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενά το επίπεδο συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης σας για να το διατηρεί εντός της στοχευόμενης κλίμακας από 10 έως 12 g/dL και μπορεί συνεπώς να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση του Dynepo αναλόγως. Κατά περιστάσεις, οι τιμές της αιμοσφαιρίνης μπορεί να είναι πάνω ή κάτω από το συνιστώμενο στοχευόμενο επίπεδο. Ο γιατρός σας θα διαχειριστεί τη δόση σας ώστε οι συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης να μην είναι συνεχώς πάνω από 12 g/dL, κάτι που μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερη κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων (π.χ. καρδιακή προσβολή).

Η αρτηριακή σας πίεση πρέπει να ελέγχεται στενά πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με Dynepo. Σε περίπτωση που η αρτηριακή σας πίεση αυξηθεί, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει φάρμακα για να τη μειώσει ή να αυξήσει τη δοσολογία της υπάρχουσας αντιυπερτασικής αγωγής. Μπορεί επίσης να είναι αναγκαίο να μειωθεί η δόση του Dynepo ή να διακοπεί η αγωγή για κάποιο μικρό χρονικό διάστημα.

Σε περίπτωση που έχετε βαριά κεφαλαλγία, διαξιφιστική κεφαλαλγία ομοιάζουσα με ημικρανία ή σπασμούς, θα πρέπει να επισκεφθείτε το γιατρό σας αμέσως. Αυτό μπορεί να είναι συνέπεια κάποιας έντονης αύξησης της αρτηριακής σας πίεσης.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Dynepo ο γιατρός σας θα μετρήσει τα επίπεδα σιδήρου στο αίμα σας και μπορεί να σας χορηγήσει συμπληρωματικά σίδηρο.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθήσει τις διάφορες βιοχημικές τιμές στο αίμα σας στις οποίες συμπεριλαμβάνονται: η κρεατινίνη, το κάλιο.

Συχνά κατά την αιμοκάθαρση απαιτείται κάποια αύξηση στη δόση της αντιπηκτικής αγωγής επειδή ο αυξημένος αριθμός των ερυθροκυττάρων του αίματος μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των σωλήνων αιμοκάθαρσης.

Το Dynepo μπορεί να μην είναι κατάλληλο σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών ή σε ασθενείς με προβλήματα των νεφρών ή του ήπατος.

Το Dynepo δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από υγιή άτομα. Μπορεί να παρουσιαστούν σοβαρές αντιδράσεις, πιθανόν μοιραίες, οι οποίες προσβάλλουν την καρδιά και τα αγγεία του αίματος.

Το Dynepo δεν εγκρίνεται για χρήση σε καρκινοπαθείς ασθενείς.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Ωστόσο, μέχρι τώρα, κατά τη διάρκεια της αγωγής με Dynepo δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.

Λήψη του Dynepo με τροφή και ρόφημα

Οι τροφές και τα ροφήματα δεν έχουν καμία επίδραση στο Dynepo.

Κύηση και γαλουχία

Ενημερώστε το γιατρό σας αν είστε έγκυος ή θηλάζετε ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

Ο γιατρός σας θα εξετάσει ποια είναι η καλύτερη αγωγή κατά τη διάρκεια της κύησής σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν παρατηρήθηκαν κάποιες επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DYNEPO

Ο γιατρός σας θα έχει εμπειρία στην αγωγή της νεφρικής ανεπάρκειας και στη χρήση της ερυθροποιητίνης. Η πρώτη σας δόση θα χορηγηθεί κάτω από ιατρική παρακολούθηση επειδή σπάνια μπορεί να παρουσιασθούν αλλεργικού τύπου αντιδράσεις.

Το Dynepo μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως (μέσα στη φλέβα) ή υποδορίως (κάτω από το δέρμα). Σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, όπου μπορεί να μην υπάρχει άμεση δυνατότητα ενδοφλέβιας πρόσβασης το Dynepo συνήθως χορηγείται υποδορίως. Όταν χορηγείται υποδορίως, η θέση της ένεσης θα πρέπει να αλλάζει σε κάθε ένεση.

Η δόση σας με το Dynepo θα προσδιορισθεί από το γιατρό σας και θα ρυθμισθεί μεμονωμένα σύμφωνα με τις προσωπικές σας ανάγκες.

Ο γιατρός σας θα πρέπει να διατηρεί το επίπεδο αιμοσφαιρίνης σας εντός του στοχευόμενου ορίου από 10 έως 12 g/dL. Κατά περιστάσεις, οι ατομικές σας τιμές αιμοσφαιρίνης μπορεί να είναι κάτω ή πάνω από το συνιστώμενο στοχευόμενο επίπεδο. Ωστόσο, το επίπεδο αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει συνεχώς τα 12 g/dL. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά για να διασφαλίσει ότι χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αναγκαία δόση Dynepo για τον επαρκή έλεγχο των συμπτωμάτων σας της αναιμίας.

Να λαμβάνετε πάντοτε το Dynepo σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αν δεν είστε σίγουρος, συμβουλευτείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Στην περίπτωση που χορηγηθεί ενδοφλεβίως η συνήθης δόση έναρξης είναι 50 IU/kg, 3 φορές την εβδομάδα ή 50 IU/kg, 2 φορές την εβδομάδα, αν χορηγηθεί υποδορίως.

Κατόπιν για τη δόση συντήρησης θα αποφασίσει ο γιατρός σας προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σας εντός του στόχου – εύρους.

Κυρίως επειδή απαιτείται κάποιος χρόνος για την παραγωγή των νέων ερυθροκυττάρων του αίματος, μπορεί να χρειασθεί ένα διάστημα 4 περίπου εβδομάδων από τη δόση έως τη βελτίωση της αναιμίας σας. Ο γιατρός σας πιθανόν να μην αλλάξει τη δόση σας για περισσότερο από μια φορά το μήνα. Μετά από οποιαδήποτε αλλαγή στη δόση, θα κάνετε συχνές εξετάσεις του αίματος (μια φορά την εβδομάδα) μέχρι τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης να φθάσουν στο στόχο – εύρος. Στη συνέχεια τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σας θα ελέγχονται σε τακτικά διαστήματα.

Συνήθως η αγωγή με το Dynepo είναι μακροχρόνια.

Εάν λάβετε περισσότερη ποσότητα Dynepo από όση χρειάζεται

Το Dynepo μπορεί να χορηγηθεί σε ένα πολύ μεγάλο εύρος δόσεων. Αν από λάθος πάρετε μεγαλύτερη δόση, ενημερώστε το γιατρό σας. Ίσως είναι αναγκαίο να παρακολουθήσει το αίμα σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dynepo

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη μεμονωμένη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση σας στον κανονικό χρόνο.

Εάν διακόψετε τη λήψη του Dynepo

Μη διακόψετε τη λήψη του Dynepo πριν συζητήσετε τις επιπτώσεις με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εκτελώντας μόνος σας την ένεση του Dynepo

Ενδέχεται ο γιατρός σας να αποφασίσει ότι είναι καλύτερα για σας να εκτελείτε μόνος σας την ένεση του Dynepo. Ο γιατρός ή η νοσοκόμα σας θα σας δείξουν πώς πρέπει να εκτελείτε μόνος σας την ένεση. Μην επιχειρήσετε να εκτελέσετε μόνος σας την ένεση, αν δεν έχετε εκπαιδευτεί προηγουμένως.

Για πληροφορίες σχετικά με το πώς να εκτελέσετε μόνοι σας την ένεση του Dynepo, παρακαλούμε διαβάστε τις οδηγίες στο τέλος του παρόντος φυλλαδίου οδηγιών χρήσης.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Dynepo μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν εμφανίζονται σε όλους.

Εάν κάποια από τις παρενέργειες αυτές καταστεί σοβαρή ή εάν παρατηρήσετε παρενέργειες που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Οι πιο συχνές παρενέργειες που παρατηρήθηκαν (σε ποσοστό 1% έως 10% των ασθενών) με το Dynepo είναι:

- αύξηση της πίεσης του αίματος. Ακόμη και ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση μπορεί να παρουσιάσουν έντονη αύξηση στην πίεσή τους και η υπάρχουσα υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επιδεινωθεί (βλ. 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Dynepo).
- Αν υποβάλλεσθε σε αιμοκάθαρση, μπορεί να παρουσιασθεί απόφραξη των σωλήνων αιμοκάθαρσης καθώς βελτιώνεται η αναιμία σας (αύξηση των ερυθροκυττάρων του αίματος). Συχνά απαιτείται κάποια αύξηση στη δόση της αντιπηκτικής αγωγής προκειμένου να προληφθεί η εμφάνιση απόφραξης.
- Κεφαλαλγία.

Άλλες παρενέργειες που εμφανίζονται όχι συχνά (σε ποσοστό 0,1% έως 1% των ασθενών) είναι κνησμός, άλγος, αντίδραση στη θέση της ένεσης (όπως σκληρία και αιμορραγία), σύνδρομο όμοιο με γρίπη, διάρροια, ναυτία. Σπάνια αναφέρθηκαν σπασμοί (λιγότεροι από 1 ανά 1000 ασθενείς).

Το Dynepo μπορεί ακόμη να προκαλέσει αλλοιώσεις στη σύνθεση του αίματός σας. Αυτές αφορούν σε αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων του αίματος και του αριθμού των αιμοπεταλίων. Επίσης μπορεί να υπάρξουν μεταβολές στη βιοχημεία του αίματός σας, συμπεριλαμβανόμενης της αύξησης των επιπέδων της κρεατινίνης και του καλίου.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΕΤΕ ΤΟ DYNERO

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται κατόπιν της ημερομηνίας λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στην ετικέτα της σύριγγας, μετά την ένδειξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του μήνα.

Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C – 8°C). Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Μην καταψύχετε.

Οι προγεμισμένες σύριγγες που δεν έχουν ανοιχθεί μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψυγείου, αλλά σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C για συνολική μέγιστη περίοδο 5 ημερών. Η περίοδος των 5 ημερών πρέπει να εκπνεύσει πριν την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στην ετικέτα της σύριγγας μετά την ένδειξη «EXP». Μετά το πέρας των 5 ημερών αποθήκευσης σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C οι προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να απορρίπτονται.

Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο και υδαρές χωρίς ορατά σωματίδια. Μην το χρησιμοποιείτε εάν είναι θολό ή έχει ορατά σωματίδια. Μην ανακινείτε τη σύριγγα πριν τη χρήση.

Μετά από την αρχική εφάπαξ χρήση καταστρέψτε τη σύριγγα.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στην αποχέτευση ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για τον τρόπο απόρριψης φαρμάκων που πλέον δεν απαιτούνται. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΕΠΗΛΕΟΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Dynepo

- Η δραστική ουσία είναι η δέλτα εποετίνη. 0,5 ml διαλύματος περιέχουν 1.000 IU (Διεθνείς Μονάδες) (2.000 IU/ml), 0,5 ml διαλύματος περιέχουν 2.000 IU (4.000 IU/ml), 0,3 ml διαλύματος περιέχουν 3.000 IU (10.000 IU/ml), 0,4 ml διαλύματος περιέχουν 4.000 IU (10.000 IU/ml), 0,5 ml διαλύματος περιέχουν 5.000 IU (10.000 IU/ml), 0,3 ml διαλύματος περιέχουν 6.000 IU (20.000 IU/ml), 0,4 ml διαλύματος περιέχουν 8.000 IU (20.000 IU/ml), ή 0,5 ml διαλύματος περιέχουν 10.000 IU (20.000 IU/ml) δέλτα εποετίνης.
- Τα άλλα συστατικά του Dynepo είναι sodium phosphate monobasic (monohydrate), sodium phosphate dibasic (heptahydrate), polysorbate 20, sodium chloride και ενέσιμο ύδωρ.

Το Dynepo περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά δόση, δηλαδή πρακτικά “δεν περιέχει νάτριο”.

Εμφάνιση του Dynepo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Η δοσολογία του διαλύματος είναι:

- 1.000 IU σε 0,5 ml
- 2.000 IU σε 0,5 ml
- 3.000 IU σε 0,3 ml
- 4.000 IU σε 0,4 ml
- 5.000 IU σε 0,5 ml
- 6.000 IU σε 0,3 ml
- 8.000 IU σε 0,4 ml
- 10.000 IU σε 0,5 ml

Διατίθενται σε συσκευασία των 6 προγεμισμένων συρίγγων.

Το Dynepo είναι ένα διαυγές, άχρωμο και υδαρές ενέσιμο διάλυμα που περιέχει δέλτα εποετίνη.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παρασκευαστής

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας για το Dynepo είναι η Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Ηνωμένο Βασίλειο.

Ο παρασκευαστής είναι η Shire Human Genetic Therapies AB, Äldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Σουηδία.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

Belgique/België/Belgien,

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Vereinigtes Königreich/Royaume-Uni, Verenigd Koninkrijk
Tel. : +44 1256 894 894

Luxembourg/Luxemburg

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP,
Vereinigtes Königreich/Royaume-Uni
Τηλ.. : +44 1256 894 894

България, Česká Republika/ Danmark/ Eesti/ Ελλάδα/ Ireland/ Ísland/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarorszag/ Malta/ Nederland/ Norge/ Österreich/Polska/ România/ Slovenija/ Slovenská Republika/ Suomi/ Sverige/United Kingdom

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP,
Великобритания/Velká Británie/Storbritannien/Ühendkuningriik/ Ηνωμένο Βασίλειο/United Kingdom/Bretland/ Lielbritānija/Jungtinė Karalystė/Nagy-Britannia/Verenigd Koninkrijk/ Storbritannia/Wielka Brytania/ Marea Britanie/Velika Britanija/Vel'ká Británia/Iso-Britannia/Storbritannien
Tel/Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh: +44 1256 894 894

France

Shire France S.A.
88, rue du Dome
92514 Boulogne-Billancourt Cedex
Τηλ..: +33 (1) 46 10 90 00

Deutschland

Shire Deutschland GmbH
Siegburger Str. 229b
50679 Köln
Τηλ..: + 49 221 802 500

Portugal

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
28008 Madrid, Espanha
Τηλ.. : +34 91 550 06 91

España

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
28008 Madrid
Τηλ.. : +34 91 550 06 91

Italia

Shire Italia S.p.A
Corso Italia, 29
50123 Firenze
Tel.: + 39 055 288860

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Πληροφορίες σχετικά με την εκτέλεση της ένεσης μόνος σας

Το κεφάλαιο αυτό περιέχει πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο εκτέλεσης της ένεσης του Dynepo στον εαυτό σας. Είναι σημαντικό να μην επιχειρήσετε να εκτελέσετε μόνος σας την ένεση, αν δεν έχετε εκπαιδευτεί ειδικά από το γιατρό ή τη νοσοκόμα σας. Για την προστασία σας, το Dynepo παρέχεται με προστατευτικό βελόνας και ο γιατρός ή η νοσοκόμα σας θα σας υποδείξουν τον τρόπο χρήσης της. Αν δεν είστε βέβαιοι σχετικά με την εκτέλεση της ένεσης ή αν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση, ζητήστε βοήθεια από το γιατρό ή τη νοσοκόμα σας.

Πώς εκτελώ την ένεση του Dynepo μόνος μου:

Θα χρειαστεί να εκτελείτε μόνος σας την ένεση δύο φορές την εβδομάδα στον ιστό που βρίσκεται κάτω από την επιδερμίδα. Η ένεση αυτή είναι γνωστή ως υποδόρια ένεση. Η δόση του Dynepo μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με το βάρος σας και την απόκρισή σας στη θεραπεία. Ο γιατρός ή η νοσοκόμα σας θα σας ενημερώσουν για την ποσότητα του Dynepo που χρειάζεστε και για τη συχνότητα εκτέλεσης της ένεσης.

Εξοπλισμός που χρειάζεστε

Για να εκτελέσετε μόνοι σας μια υποδόρια ένεση, θα χρειαστείτε μια καινούρια, προγεμισμένη σύριγγα με Dynepo με προστατευτικό βελόνας..

Τι πρέπει να κάνω πριν εκτελέσω μόνος μου μια υποδόρια ένεση Dynepo:

1. Βγάλτε από το ψυγείο την προγεμισμένη σύριγγα Dynepo.
2. Μην ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα.
3. Βεβαιωθείτε ότι είναι η σωστή δόση που σας συνταγογράφησε ο γιατρός σας.
4. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας (EXP:). Εάν έχει παρέλθει η τελευταία ημέρα του αναγραφόμενου μήνα, μην τη χρησιμοποιήσετε.
5. Ελέγξτε την εμφάνιση του Dynepo. Πρέπει να είναι διαυγές. Αν είναι θολό ή περιέχει αιωρούμενα σωματίδια, δεν πρέπει να το χρησιμοποιήσετε.
6. Για πιο άνετη ένεση, αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα για 30 λεπτά για να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου ή κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα απαλά στα χέρια σας για λίγα λεπτά. **Μην** θερμαίνετε το Dynepo με οποιονδήποτε άλλο τρόπο (για παράδειγμα, μην το θερμαίνετε σε φούρνο μικροκυμάτων ή μέσα σε ζεστό νερό).
7. **Μην** αφαιρείτε το κάλυμμα της σύριγγας έως ότου είστε έτοιμοι να εκτελέσετε την ένεση.
8. **Πλύντε καλά τα χέρια σας.**

Βρείτε ένα άνετο, καλά φωτισμένο χώρο και τοποθετήστε την προγεμισμένη σύριγγα Dynepo σε σημείο όπου μπορείτε να τη φτάσετε.

Πώς ετοιμάζω την ένεση Dynepo:

Πριν εκτελέσετε την ένεση Dynepo πρέπει να κάνετε τα εξής:

1. Κρατήστε το σετ της σύριγγας από τα πλάγια της συσκευής και αφαιρέστε απαλά το πλαστικό κάλυμμα και το ελαστικό προστατευτικό από τη βελόνα, χωρίς να τα περιστρέψετε. Τραβήξτε ίσια. Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην ωθήσετε το έμβολο.
2. Ενδέχεται να παρατηρήσετε μια μικρή φυσαλίδα αέρα στην προγεμισμένη σύριγγα. Δεν χρειάζεται να αφαιρέσετε τη φυσαλίδα αέρα πριν εκτελέσετε την ένεση. Η έγχυση του διαλύματος μαζί με τη φυσαλίδα αέρα είναι ακίνδυνη.
3. Τώρα μπορείτε να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα.

Πού πρέπει να εκτελέσω την ένεση:

Τα πιο κατάλληλα σημεία για να εκτελέσετε την ένεση μόνος σας είναι:

- Στο επάνω μέρος των μηρών και
- Στην κοιλιακή χώρα, εκτός από την περιοχή γύρω από τον ομφαλό.

Το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται σε κάθε χορήγηση, ούτως ώστε να μην εμφανιστεί ερεθισμός σε μία περιοχή. Αν κάποιος άλλος σας κάνει την ένεση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το πίσω μέρος των χεριών σας.

Πώς εκτελώ την ένεση:

1. Καθαρίστε το δέρμα σας και κρατήστε το δέρμα ανασηκωμένο με τον αντίχειρα και το δείκτη, χωρίς να σφίγγετε.
2. Εισάγετε ολόκληρη τη βελόνα μέσα στο δέρμα, όπως σας έδειξε η νοσοκόμα ή ο γιατρός σας.
3. Ωθήστε ελάχιστα το έμβολο για να βεβαιωθείτε ότι δεν τρυπήσατε κάποιο αγγείο. Αν δείτε αίμα στη σύριγγα, αφαιρέστε τη βελόνα και εισάγετέ την σε άλλο σημείο.
4. Πιέστε το έμβολο αργά και ομοιόμορφα ενόσω συγκρατείτε το γυάλινο σώμα της σύριγγας, κρατώντας πάντοτε το δέρμα ανασηκωμένο.
5. Βεβαιωθείτε ότι εγχύετε μόνο την ποσότητα που σας υπέδειξε ο γιατρός ή η νοσοκόμα σας.
6. Μετά την έγχυση του υγρού, αφαιρέστε τη βελόνα και αφήστε το δέρμα σας.
7. Απελευθερώστε το έμβολο και αφήστε τη σύριγγα να κινηθεί προς τα επάνω εντός της συσκευής έως ότου καλυφθεί ολόκληρη η βελόνα.
8. Να χρησιμοποιείτε κάθε σύριγγα μόνο για μία ένεση.

Θυμηθείτε

Αν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα, μην διστάσετε να ζητήσετε βοήθεια και συμβουλές από το γιατρό ή τη νοσοκόμα σας.

Απόρριψη των χρησιμοποιημένων συρίγγων

Η σύριγγα Dynepo παρέχεται με προστατευτικό βελόνας για την αποτροπή τραυματισμών από τη βελόνα μετά τη χρήση, οπότε δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη.