

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 1.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jeringa precargada que contiene 1.000 UI por dosis de 0,5 ml (2.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta. La epoetina delta se produce en células humanas (HT-1080) por tecnología de activación de genes.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente, incolora y parecida al agua.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dynepo está indicado en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos. Puede utilizarse en pacientes sometidos a diálisis o en pacientes no sometidos a diálisis.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Dynepo debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la anemia asociada a IRC.

La posología de Dynepo debe ajustarse individualmente para mantener el nivel de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de anemia. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y del estado de cada paciente. Dynepo se debe administrar por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) y 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un período de 4 semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Dynepo que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Ajuste de la dosis

La dosis inicial es de 50 UI/kg tres veces a la semana si se administra por vía intravenosa y de 50 UI/kg dos veces a la semana si se administra por vía subcutánea.

Puede que no sea necesario utilizar eritropoyetina durante los tres primeros meses tras el comienzo de la diálisis peritoneal, debido al incremento de hemoglobina que a menudo se produce durante este período.

Debe esperarse el tiempo suficiente para determinar la respuesta del paciente a una dosis de Dynepo antes de ajustar la dosis. Debido al tiempo necesario para la eritropoyesis puede pasar un intervalo de aproximadamente 4 semanas, entre el momento de ajuste de la dosis (inicio, incremento, reducción o interrupción) y un cambio significativo en el nivel de hemoglobina. Por lo tanto, el ajuste de la dosis no debe hacerse más de una vez al mes, a menos que esté clínicamente indicado.

La dosis debe reducirse en un 25%-50% o bien suspender temporalmente el tratamiento, volviendo a reiniciarlo con una dosis más baja si:

- El nivel de hemoglobina es ≥ 12 g/dl o
- La tasa de aumento de hemoglobina es > 2 g/dl en un período de 4 semanas.

La dosis debe aumentarse en un 25%-50% si:

- El nivel de hemoglobina es < 10 g/dl
- La tasa de aumento de hemoglobina es $< 0,7$ g/dl en un período de 4 semanas.

Administración

Dynepo se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Puede autoadministrarse por vía subcutánea tras recibir, por parte de un profesional médico, la formación necesaria.

La dosis semanal necesaria de Dynepo es menor cuando Dynepo se administra por vía subcutánea que cuando se administra por vía intravenosa.

Para la inyección subcutánea, hay que introducir perpendicularmente y en toda su longitud la aguja en un pliegue de la piel que se sujeta con el pulgar y el dedo índice durante toda la inyección.

Desechar la jeringa después de su único uso.

Poblaciones especiales

Dynepo no está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer..

No es necesario realizar un ajuste especial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con anemia de células falciformes homocigóticas y con insuficiencia renal deberán, cuando fuera posible, mantener una concentración de hemoglobina entre 7 y 9 g/dl.

La experiencia en niños es limitada.

Debido a la limitada experiencia, no se puede determinar la eficacia y seguridad de Dynepo en pacientes con alteración de la función hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipertensión no controlada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección 4.2.

En los ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Hipertensión

La mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un historial de hipertensión. Los pacientes tratados con Dynepo pueden experimentar un aumento de la presión sanguínea o un empeoramiento de la hipertensión existente.

Por tanto, en pacientes tratados con Dynepo, debe tenerse especial cuidado y monitorizar estrechamente rca y controlar la presión sanguínea. Antes de iniciar la terapia y durante la misma, debe controlarse adecuadamente la presión sanguínea para evitar complicaciones como la encefalopatía hipertensiva y complicaciones relacionadas (convulsiones, ictus). Si aparecen estas reacciones será necesaria la atención inmediata de un médico y someter al paciente a cuidados intensivos. Se debe prestar especial atención a dolores de cabeza agudos repentinos tipo migraña que son una posible señal de aviso.

El aumento de la presión sanguínea puede requerir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o un aumento de la dosis de la medicación antihipertensiva ya existente. Además, será necesario considerar una reducción de la dosis administrada de Dynepo. Si los valores de presión sanguínea permanecen altos, puede ser necesario interrumpir, de forma transitoria el tratamiento con Dynepo. Una vez que la hipertensión esté controlada con una terapia más intensiva, se podrá reestablecer el tratamiento con Dynepo a una dosis reducida.

Evaluación de los niveles de hierro

Durante la terapia con Dynepo, puede desarrollarse una deficiencia de hierro funcional o absoluta. Esta es la causa más común de respuesta incompleta a un tratamiento con eritropoyetina. Por tanto, antes y durante el tratamiento con Dynepo, deben evaluarse los niveles de hierro almacenado del paciente incluyendo el índice de saturación de transferrina y los niveles de ferritina sérica. El índice de saturación de la transferrina debe ser de al menos el 20% y la ferritina debe ser de al menos 100 µg/l. Si la saturación de transferrina cae por debajo del 20%, o si la ferritina cae por debajo de 100 µg/l, debe administrarse hierro. Prácticamente todos los pacientes necesitarán un suplemento de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina y los niveles de ferritina en valores que permitan tolerar adecuadamente la eritropoyesis estimulada por Dynepo.

Aquellos pacientes con baja respuesta o con anemia resistente a la administración de epoetina, que no respondan a 20.000 UI/semana, deben ser estudiados y remitidos al hematólogo.

En los pacientes con niveles altos de hierro con una respuesta inadecuada al tratamiento con Dynepo, se deben evaluar y tratar, si fuera apropiado, las siguientes condiciones:

- infección /inflamación
- pérdida oculta de sangre
- Hiperparatiroidismo/osteitis fibrosa quística
- Intoxicación por aluminio
- Hemoglobinopatías tales como talasemia o anemia de células falciformes
- Deficiencias vitamínicas, de ácido fólico o de vitamina B12
- Hemólisis
- Enfermedades malignas incluyendo mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico
- Malnutrición

Pruebas de laboratorio

Se recomienda realizar de forma regular un recuento sanguíneo completo y un recuento de plaquetas.

Los niveles de hemoglobina deben determinarse una vez a la semana hasta que estos se estabilicen en el rango recomendado y se haya establecido la dosis de mantenimiento. Después de cualquier ajuste de la dosis, deberán también determinarse semanalmente los niveles de hemoglobina hasta que se estabilicen en el rango previsto. Posteriormente, el nivel de hemoglobina debe determinarse a intervalos regulares.

Los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros, deben determinarse de forma regular durante el tratamiento con Dynepo.

Otras

Aunque no se han observado con Dynepo, dado que con las eritropoyetinas pueden aparecer reacciones anafilactoides, se recomienda que la primera dosis se administre bajo supervisión médica.

El uso de Dynepo en pacientes nefroescleróticos que no se han sometido todavía a diálisis debe definirse de forma individual ya que no puede descartarse con certeza una posible aceleración de la progresión de la insuficiencia renal.

Los pacientes tratados con Dynepo pueden necesitar, durante la hemodiálisis un aumento del tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de coágulos en la fístula arteriovenosa.

El uso incorrecto de eritropoyetina en voluntarios sanos puede producir un aumento excesivo de hemoglobina y del hematocrito. Esto puede asociarse con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En los ensayos clínicos no se han notificado interacciones durante el tratamiento con Dynepo.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debe tenerse precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Debe considerarse, en caso de que se utilice durante el embarazo, la administración simultánea de complementos de hierro a la madre.

Lactancia: Se desconoce si Dynepo se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos compuestos se excretan en la leche materna, se debe aconsejar precaución cuando se administre Dynepo en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dynepo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Se puede esperar que aproximadamente el 10% de los pacientes sufran una reacción adversa al medicamento. Las más frecuentes son hipertensión, trombosis relacionada con los accesos vasculares y dolor de cabeza. La experiencia clínica con epoetinas sugiere que el riesgo de hipertensión y trombosis puede reducirse ajustando la dosis para mantener los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

En la siguiente tabla se presentan las frecuencia de las reacciones adversas que se experimentaron durante el tratamiento con Dynepo. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	<u>Raro</u> ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Policitemia Trombocitosis	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Convulsiones
Trastornos vasculares	Hipertensión		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		Prurito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis relacionada con los accesos vasculares	Dolor Reacción en el punto de inyección (p. ej.: dolor, hemorragia) Síndrome gripal	

Se han observado aumentos en los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima de epoetina delta que puede administrarse de forma segura en dosis única o en dosis múltiple.

El tratamiento puede producir policitemia si no se controla cuidadosamente la hemoglobina/hematocrito y se ajusta la dosis apropiadamente. Si se supera el rango recomendado, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con epoetina delta hasta que los valores de hemoglobina/hematocrito estén dentro del rango recomendado. Se puede reiniciar el tratamiento con epoetina delta con una dosis menor (ver sección 4.2).

En caso de aparecer policitemia grave, pueden estar indicados métodos convencionales (flebotomía) para reducir el nivel de hemoglobina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antianémico, código ATC: B03XA.

La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus precursores celulares (células madre). Actúa como factor estimulador de la mitosis y como hormona de diferenciación.

La eficacia biológica de la eritropoyetina se ha demostrado tras la administración intravenosa y subcutánea en varios modelos de animales in vivo (ratas y perros). Tras la administración de epoetina delta, el número de eritrocitos, los valores de hemoglobina y el recuento de reticulocitos aumentan así como la tasa de incorporación de ^{59}Fe .

Durante los ensayos clínicos no ha habido indicios de desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la epoetina delta en humanos.

Cuando se interrumpe la administración, los parámetros eritropoyéticos retornan a sus valores basales durante el período de recuperación de 1-3 meses. La administración subcutánea da lugar a un comportamiento de estimulación eritropoyética similar al obtenido tras la administración intravenosa.

Pacientes con cáncer

Dynepo no está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a cáncer.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversas células tumorales.

No existe información suficiente que permita determinar si la utilización de eritropoyetinas tiene un efecto adverso sobre el tiempo hasta la progresión del tumor o sobre la supervivencia libre de progresión.

Se ha estudiado la supervivencia y la progresión tumoral en cinco ensayos controlados que incluyeron a 2833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble-ciego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. Dos de los ensayos reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia. El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar fue > 13 g/dl en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dl en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la supervivencia global, entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, los *hazard ratios* (índice de riesgo) oscilaron entre 1,25 y 2,47 en favor de los controles. En todos estos ensayos se ha observado un aumento de la mortalidad inexplicable y estadísticamente significativo en pacientes que presentaban anemia asociada con diversos tipos frecuentes de cáncer y que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos control. Las diferencias observadas en la incidencia de trombosis y complicaciones relacionadas, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los que formaban parte del grupo de control, no permiten explicar los resultados de supervivencia global observados en los ensayos.

También se ha realizado una revisión sistemática de los datos de más de 9.000 pacientes con cáncer que participaban en un total de 57 ensayos clínicos. En esta revisión se obtuvo un *hazard ratio* (índice de riesgo) para la supervivencia global de 1,08 en favor de los grupos control (IC 95%: 0,99, 1,18; 42 ensayos y 8.167 pacientes). Se observó un aumento del riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 ensayos y 6.769 pacientes) en pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante. Existe, por lo tanto, una evidencia sólida que sugiere que los pacientes con cáncer que son tratados con eritropoyetina humana recombinante pueden sufrir un daño significativo. El grado en que estos resultados pueden relacionarse con la administración de eritropoyetina humana recombinante a pacientes con cáncer tratados con quimioterapia para alcanzar concentraciones de hemoglobina inferiores a 13 g/dl no se conoce con exactitud, debido a que en los datos revisados se incluyeron pocos pacientes con estas características.

No se han investigado los resultados en términos de supervivencia y progresión del tumor en pacientes con cáncer que están recibiendo tratamiento con Dynepo para la anemia asociada a insuficiencia renal crónica. No está claro hasta qué punto los resultados observados en los ensayos clínicos anteriormente comentados podrían ser aplicables a esta población de pacientes; sobre todo teniendo en cuenta que las dosis administradas en la indicación renal son más bajas que las empleadas en la indicación de cáncer.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la eritropoyetina tras la administración de epoetina delta se ha estudiado tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia renal crónica. Tras las dosis intravenosas, el volumen de distribución se aproxima al volumen sanguíneo total y oscila entre 0,063 y 0,097 l/kg. La semivida de eliminación varía de 4,7 a 13,2 horas en los pacientes. La semivida es aproximadamente un 50% menor en individuos sanos. Las concentraciones plasmáticas medibles de eritropoyetina se mantienen durante al menos 24 horas tras la administración de dosis que oscilan entre 50 UI y 300 UI/kg. La exposición a eritropoyetina tras la administración de epoetina delta aumenta

proporcionalmente en pacientes a los que se les administran dosis intravenosas de 50 UI/kg a 300 UI/kg. No se observó acumulación de epoetina delta tras repetir la administración intravenosa tres veces en semana. Los picos de concentración plasmática cuando se administra epoetina delta por vía subcutánea, se alcanzan entre la 8 y las 36 horas tras la inyección. La semivida de epoetina delta cuando se administra por vía subcutánea se prolonga en comparación con la vía de administración intravenosa y varía entre 27 y 33 horas. La biodisponibilidad de la epoetina delta administrada por vía subcutánea es de entre 26 y 36%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en animales tanto con Dynepo como con epoetina alfa en hembras preñadas de ratas y conejos no revelaron efectos teratogénicos, pero demostraron que se producían efectos de clase reversibles relacionados con el crecimiento y la hematopoyesis en la prole.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico, monohidratado
Fosfato sódico dibásico, heptahidratado
Polisorbato 20
Cloruro sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Las jeringas precargadas sin abrir pueden mantenerse sin refrigerar por debajo de 25°C durante un período máximo de 5 días. La fecha de caducidad revisada para el almacenamiento por debajo de 25°C no debe superar la fecha de caducidad fijada conforme al periodo de validez de 24 meses. Tras 5 días de almacenamiento por debajo de 25°C, las jeringas precargadas deben desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio de tipo I, con tapón de caucho bromobutílico, aguja de acero inoxidable de calibre 27 con un protector de goma natural rígida y poliestireno, un émbolo de poliestireno y un protector de seguridad para la aguja. Se presenta en envases de 6 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

Cuando se administre por vía subcutánea, el lugar de la inyección debe cambiarse en cada administración.

Examinar la jeringuilla precargada antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si su consistencia es similar a la del agua. No agitar la jeringuilla. Una agitación vigorosa prolongada podría desnaturalizar el principio activo.

La jeringa está premontada con un protector de seguridad para la aguja que previene lesiones por pinchazos. Esto no afecta al funcionamiento normal de la jeringa, que se puede girar dentro del dispositivo. Administre la cantidad necesaria. Una vez finalizada la administración, el protector de seguridad para la aguja cubrirá la aguja al soltar el émbolo. Deje que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que la aguja quede totalmente protegida.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/03/2002
Fecha de la última renovación: 18/03/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 2.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jeringa precargada que contiene 2.000 UI por dosis de 0,5 ml (4.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta. La epoetina delta se produce en células humanas (HT-1080) por tecnología de activación de genes.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente, incolora y parecida al agua.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dynepo está indicado en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos. Puede utilizarse en pacientes sometidos a diálisis o en pacientes no sometidos a diálisis.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Dynepo debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la anemia asociada a IRC.

La posología de Dynepo debe ajustarse individualmente para mantener el nivel de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de anemia. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y del estado de cada paciente. Dynepo se debe administrar por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) y 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un período de 4 semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Dynepo que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Ajuste de la dosis

La dosis inicial es de 50 UI/kg tres veces a la semana si se administra por vía intravenosa y de 50 UI/kg dos veces a la semana si se administra por vía subcutánea.

Puede que no sea necesario utilizar eritropoyetina durante los tres primeros meses tras el comienzo de la diálisis peritoneal, debido al incremento de hemoglobina que a menudo se produce durante este período.

Debe esperarse el tiempo suficiente para determinar la respuesta del paciente a una dosis de Dynepo antes de ajustar la dosis. Debido al tiempo necesario para la eritropoyesis puede pasar un intervalo de aproximadamente 4 semanas, entre el momento de ajuste de la dosis (inicio, incremento, reducción o interrupción) y un cambio significativo en el nivel de hemoglobina. Por lo tanto, el ajuste de la dosis no debe hacerse más de una vez al mes, a menos que esté clínicamente indicado.

La dosis debe reducirse en un 25%-50% o bien suspender temporalmente el tratamiento, volviendo a reiniciarlo con una dosis más baja si:

- El nivel de hemoglobina es ≥ 12 g/dl o
- La tasa de aumento de hemoglobina es > 2 g/dl en un período de 4 semanas.

La dosis debe aumentarse en un 25%-50% si:

- El nivel de hemoglobina es < 10 g/dl
- La tasa de aumento de hemoglobina es $< 0,7$ g/dl en un período de 4 semanas.

Administración

Dynepo se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Puede autoadministrarse por vía subcutánea tras recibir, por parte de un profesional médico, la formación necesaria.

La dosis semanal necesaria de Dynepo es menor cuando Dynepo se administra por vía subcutánea que cuando se administra por vía intravenosa.

Para la inyección subcutánea, hay que introducir perpendicularmente y en toda su longitud la aguja en un pliegue de la piel que se sujeta con el pulgar y el dedo índice durante toda la inyección.

Desechar la jeringa después de su único uso.

Poblaciones especiales

Dynepo no está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer.

No es necesario realizar un ajuste especial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con anemia de células falciformes homocigóticas y con insuficiencia renal deberán, cuando fuera posible, mantener una concentración de hemoglobina entre 7 y 9 g/dl.

La experiencia en niños es limitada.

Debido a la limitada experiencia, no se puede determinar la eficacia y seguridad de Dynepo en pacientes con alteración de la función hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipertensión no controlada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección 4.2.

En los ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Hipertensión

La mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un historial de hipertensión. Los pacientes tratados con Dynepo pueden experimentar un aumento de la presión sanguínea o un empeoramiento de la hipertensión existente.

Por tanto, en pacientes tratados con Dynepo, debe tenerse especial cuidado y monitorizar estrechamente rca y controlar la presión sanguínea. Antes de iniciar la terapia y durante la misma, debe controlarse adecuadamente la presión sanguínea para evitar complicaciones como la encefalopatía hipertensiva y complicaciones relacionadas (convulsiones, ictus). Si aparecen estas reacciones será necesaria la atención inmediata de un médico y someter al paciente a cuidados intensivos. Se debe prestar especial atención a dolores de cabeza agudos repentinos tipo migraña que son una posible señal de aviso.

El aumento de la presión sanguínea puede requerir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o un aumento de la dosis de la medicación antihipertensiva ya existente. Además, será necesario considerar una reducción de la dosis administrada de Dynepo. Si los valores de presión sanguínea permanecen altos, puede ser necesario interrumpir, de forma transitoria el tratamiento con Dynepo. Una vez que la hipertensión esté controlada con una terapia más intensiva, se podrá reestablecer el tratamiento con Dynepo a una dosis reducida.

Evaluación de los niveles de hierro

Durante la terapia con Dynepo, puede desarrollarse una deficiencia de hierro funcional o absoluta. Esta es la causa más común de respuesta incompleta a un tratamiento con eritropoyetina. Por tanto, antes y durante el tratamiento con Dynepo, deben evaluarse los niveles de hierro almacenado del paciente incluyendo el índice de saturación de transferrina y los niveles de ferritina sérica. El índice de saturación de la transferrina debe ser de al menos el 20% y la ferritina debe ser de al menos 100 µg/l. Si la saturación de transferrina cae por debajo del 20%, o si la ferritina cae por debajo de 100 µg/l, debe administrarse hierro. Practicamente todos los pacientes necesitaran un suplemento de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina y los niveles de ferritina en valores que permitan tolerar adecuadamente la eritropoyesis estimulada por Dynepo.

Aquellos pacientes con baja respuesta o con anemia resistente a la administración de epoetina, que no respondan a 20.000 UI/semana, deben ser estudiados y remitidos al hematólogo.

En los pacientes con niveles altos de hierro con una respuesta inadecuada al tratamiento con Dynepo, se deben evaluar y tratar, si fuera apropiado, las siguientes condiciones:

- infección /inflamación
- pérdida oculta de sangre
- Hiperparatiroidismo/osteitis fibrosa quística
- Intoxicación por aluminio
- Hemoglobinopatías tales como talasemia o anemia de células falciformes
- Deficiencias vitamínicas, de ácido fólico o de vitamina B12
- Hemólisis
- Enfermedades malignas incluyendo mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico
- Malnutrición

Pruebas de laboratorio

Se recomienda realizar de forma regular un recuento sanguíneo completo y un recuento de plaquetas.

Los niveles de hemoglobina deben determinarse una vez a la semana hasta que estos se estabilicen en el rango recomendado y se haya establecido la dosis de mantenimiento. Después de cualquier ajuste de la dosis, deberán también determinarse semanalmente los niveles de hemoglobina hasta que se estabilicen en el rango previsto. Posteriormente, el nivel de hemoglobina debe determinarse a intervalos regulares.

Los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros, deben determinarse de forma regular durante el tratamiento con Dynepo.

Otras

Aunque no se han observado con Dynepo, dado que con las eritropoyetinas pueden aparecer reacciones anafilactoides, se recomienda que la primera dosis se administre bajo supervisión médica.

El uso de Dynepo en pacientes nefroescleróticos que no se han sometido todavía a diálisis debe definirse de forma individual ya que no puede descartarse con certeza una posible aceleración de la progresión de la insuficiencia renal.

Los pacientes tratados con Dynepo pueden necesitar, durante la hemodiálisis un aumento del tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de coágulos en la fístula arteriovenosa.

El uso incorrecto de eritropoyetina en voluntarios sanos puede producir un aumento excesivo de hemoglobina y del hematocrito. Esto puede asociarse con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En los ensayos clínicos no se han notificado interacciones durante el tratamiento con Dynepo.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debe tenerse precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Debe considerarse, en caso de que se utilice durante el embarazo, la administración simultánea de complementos de hierro a la madre.

Lactancia: Se desconoce si Dynepo se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos compuestos se excretan en la leche materna, se debe aconsejar precaución cuando se administre Dynepo en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dynepo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Se puede esperar que aproximadamente el 10% de los pacientes sufran una reacción adversa al medicamento. Las más frecuentes son hipertensión, trombosis relacionada con los accesos vasculares y dolor de cabeza. La experiencia clínica con epoetinas sugiere que el riesgo de hipertensión y trombosis puede reducirse ajustando la dosis para mantener los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

En la siguiente tabla se presentan las frecuencia de las reacciones adversas que se experimentaron durante el tratamiento con Dynepo. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	<u>Raro</u> ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Policitemia Trombocitosis	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Convulsiones
Trastornos vasculares	Hipertensión		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		Prurito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis relacionada con los accesos vasculares	Dolor Reacción en el punto de inyección (p. ej.: dolor, hemorragia) Síndrome gripal	

Se han observado aumentos en los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima de epoetina delta que puede administrarse de forma segura en dosis única o en dosis múltiple.

El tratamiento puede producir policitemia si no se controla cuidadosamente la hemoglobina/hematocrito y se ajusta la dosis apropiadamente. Si se supera el rango recomendado, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con epoetina delta hasta que los valores de hemoglobina/hematocrito estén dentro del rango recomendado. Se puede reiniciar el tratamiento con epoetina delta con una dosis menor (ver sección 4.2).

En caso de aparecer policitemia grave, pueden estar indicados métodos convencionales (flebotomía) para reducir el nivel de hemoglobina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antianémico, código ATC: B03XA.

La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus precursores celulares (células madre). Actúa como factor estimulador de la mitosis y como hormona de diferenciación.

La eficacia biológica de la eritropoyetina se ha demostrado tras la administración intravenosa y subcutánea en varios modelos de animales in vivo (ratas y perros). Tras la administración de epoetina delta, el número de eritrocitos, los valores de hemoglobina y el recuento de reticulocitos aumentan así como la tasa de incorporación de ^{59}Fe .

Durante los ensayos clínicos no ha habido indicios de desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la epoetina delta en humanos.

Cuando se interrumpe la administración, los parámetros eritropoyéticos retornan a sus valores basales durante el período de recuperación de 1-3 meses. La administración subcutánea da lugar a un comportamiento de estimulación eritropoyética similar al obtenido tras la administración intravenosa.

Pacientes con cáncer

Dynepo no está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a cáncer.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversas células tumorales.

No existe información suficiente que permita determinar si la utilización de eritropoyetinas tiene un efecto adverso sobre el tiempo hasta la progresión del tumor o sobre la supervivencia libre de progresión.

Se ha estudiado la supervivencia y la progresión tumoral en cinco ensayos controlados que incluyeron a 2833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble-ciego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. Dos de los ensayos reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia. El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar fue > 13 g/dl en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dl en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la supervivencia global, entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, los *hazard ratios* (índice de riesgo) oscilaron entre 1,25 y 2,47 en favor de los controles. En todos estos ensayos se ha observado un aumento de la mortalidad inexplicable y estadísticamente significativo en pacientes que presentaban anemia asociada con diversos tipos frecuentes de cáncer y que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos control. Las diferencias observadas en la incidencia de trombosis y complicaciones relacionadas, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los que formaban parte del grupo de control, no permiten explicar los resultados de supervivencia global observados en los ensayos.

También se ha realizado una revisión sistemática de los datos de más de 9.000 pacientes con cáncer que participaban en un total de 57 ensayos clínicos. En esta revisión se obtuvo un *hazard ratio* (índice de riesgo) para la supervivencia global de 1,08 en favor de los grupos control (IC 95%: 0,99, 1,18; 42 ensayos y 8.167 pacientes). Se observó un aumento del riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 ensayos y 6.769 pacientes) en pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante. Existe, por lo tanto, una evidencia sólida que sugiere que los pacientes con cáncer que son tratados con eritropoyetina humana recombinante pueden sufrir un daño significativo. El grado en que estos resultados pueden relacionarse con la administración de eritropoyetina humana recombinante a pacientes con cáncer tratados con quimioterapia para alcanzar concentraciones de hemoglobina inferiores a 13 g/dl no se conoce con exactitud, debido a que en los datos revisados se incluyeron pocos pacientes con estas características.

No se han investigado los resultados en términos de supervivencia y progresión del tumor en pacientes con cáncer que están recibiendo tratamiento con Dynepo para la anemia asociada a insuficiencia renal crónica. No está claro hasta qué punto los resultados observados en los ensayos clínicos anteriormente comentados podrían ser aplicables a esta población de pacientes; sobre todo teniendo en cuenta que las dosis administradas en la indicación renal son más bajas que las empleadas en la indicación de cáncer.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la eritropoyetina tras la administración de epoetina delta se ha estudiado tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia renal crónica. Tras las dosis intravenosas, el volumen de distribución se aproxima al volumen sanguíneo total y oscila entre 0,063 y 0,097 l/kg. La semivida de eliminación varía de 4,7 a 13,2 horas en los pacientes. La semivida es aproximadamente un 50% menor en individuos sanos. Las concentraciones plasmáticas medibles de eritropoyetina se mantienen durante al menos 24 horas tras la administración de dosis que oscilan entre 50 UI y 300 UI/kg. La exposición a eritropoyetina tras la administración de epoetina delta aumenta

proporcionalmente en pacientes a los que se les administran dosis intravenosas de 50 UI/kg a 300 UI/kg. No se observó acumulación de epoetina delta tras repetir la administración intravenosa tres veces en semana. Los picos de concentración plasmática cuando se administra epoetina delta por vía subcutánea, se alcanzan entre la 8 y las 36 horas tras la inyección. La semivida de epoetina delta cuando se administra por vía subcutánea se prolonga en comparación con la vía de administración intravenosa y varía entre 27 y 33 horas. La biodisponibilidad de la epoetina delta administrada por vía subcutánea es de entre 26 y 36%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en animales tanto con Dynepo como con epoetina alfa en hembras preñadas de ratas y conejos no revelaron efectos teratogénicos, pero demostraron que se producían efectos de clase reversibles relacionados con el crecimiento y la hematopoyesis en la prole.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico, monohidratado
Fosfato sódico dibásico, heptahidratado
Polisorbato 20
Cloruro sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Las jeringas precargadas sin abrir pueden mantenerse sin refrigerar por debajo de 25°C durante un período máximo de 5 días. La fecha de caducidad revisada para el almacenamiento por debajo de 25°C no debe superar la fecha de caducidad fijada conforme al periodo de validez de 24 meses. Tras 5 días de almacenamiento por debajo de 25°C, las jeringas precargadas deben desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio de tipo I, con tapón de caucho bromobutílico, aguja de acero inoxidable de calibre 27 con un protector de goma natural rígida y poliestireno, un émbolo de poliestireno y un protector de seguridad para la aguja. Se presenta en envases de 6 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

Cuando se administre por vía subcutánea, el lugar de la inyección debe cambiarse en cada administración.

Examinar la jeringuilla precargada antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si su consistencia es similar a la del agua. No agitar la jeringuilla. Una agitación vigorosa prolongada podría desnaturalizar el principio activo.

La jeringa está premontada con un protector de seguridad para la aguja que previene lesiones por pinchazos. Esto no afecta al funcionamiento normal de la jeringa, que se puede girar dentro del dispositivo. Administre la cantidad necesaria. Una vez finalizada la administración, el protector de seguridad para la aguja cubrirá la aguja al soltar el émbolo. Deje que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que la aguja quede totalmente protegida.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/03/2002
Fecha de la última renovación: 18/03/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 3.000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jeringa precargada que contiene 3.000 UI por dosis de 0,3 ml (10.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta. La epoetina delta se produce en células humanas (HT-1080) por tecnología de activación de genes.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente, incolora y parecida al agua.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dynepo está indicado en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos. Puede utilizarse en pacientes sometidos a diálisis o en pacientes no sometidos a diálisis.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Dynepo debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la anemia asociada a IRC.

La posología de Dynepo debe ajustarse individualmente para mantener el nivel de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de anemia. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y del estado de cada paciente. Dynepo se debe administrar por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) y 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un período de 4 semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Dynepo que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Ajuste de la dosis

La dosis inicial es de 50 UI/kg tres veces a la semana si se administra por vía intravenosa y de 50 UI/kg dos veces a la semana si se administra por vía subcutánea.

Puede que no sea necesario utilizar eritropoyetina durante los tres primeros meses tras el comienzo de la diálisis peritoneal, debido al incremento de hemoglobina que a menudo se produce durante este período.

Debe esperarse el tiempo suficiente para determinar la respuesta del paciente a una dosis de Dynepo antes de ajustar la dosis. Debido al tiempo necesario para la eritropoyesis puede pasar un intervalo de aproximadamente 4 semanas, entre el momento de ajuste de la dosis (inicio, incremento, reducción o interrupción) y un cambio significativo en el nivel de hemoglobina. Por lo tanto, el ajuste de la dosis no debe hacerse más de una vez al mes, a menos que esté clínicamente indicado.

La dosis debe reducirse en un 25%-50% o bien suspender temporalmente el tratamiento, volviendo a reiniciarlo con una dosis más baja si:

- El nivel de hemoglobina es ≥ 12 g/dl o
- La tasa de aumento de hemoglobina es > 2 g/dl en un período de 4 semanas.

La dosis debe aumentarse en un 25%-50% si:

- El nivel de hemoglobina es < 10 g/dl
- La tasa de aumento de hemoglobina es $< 0,7$ g/dl en un período de 4 semanas.

Administración

Dynepo se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Puede autoadministrarse por vía subcutánea tras recibir, por parte de un profesional médico, la formación necesaria.

La dosis semanal necesaria de Dynepo es menor cuando Dynepo se administra por vía subcutánea que cuando se administra por vía intravenosa.

Para la inyección subcutánea, hay que introducir perpendicularmente y en toda su longitud la aguja en un pliegue de la piel que se sujeta con el pulgar y el dedo índice durante toda la inyección.

Desechar la jeringa después de su único uso.

Poblaciones especiales

Dynepo no está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer..

No es necesario realizar un ajuste especial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con anemia de células falciformes homocigóticas y con insuficiencia renal deberán, cuando fuera posible, mantener una concentración de hemoglobina entre 7 y 9 g/dl.

La experiencia en niños es limitada.

Debido a la limitada experiencia, no se puede determinar la eficacia y seguridad de Dynepo en pacientes con alteración de la función hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipertensión no controlada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección 4.2.

En los ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Hipertensión

La mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un historial de hipertensión. Los pacientes tratados con Dynepo pueden experimentar un aumento de la presión sanguínea o un empeoramiento de la hipertensión existente.

Por tanto, en pacientes tratados con Dynepo, debe tenerse especial cuidado y monitorizar estrechamente rca y controlar la presión sanguínea. Antes de iniciar la terapia y durante la misma, debe controlarse adecuadamente la presión sanguínea para evitar complicaciones como la encefalopatía hipertensiva y complicaciones relacionadas (convulsiones, ictus). Si aparecen estas reacciones será necesaria la atención inmediata de un médico y someter al paciente a cuidados intensivos. Se debe prestar especial atención a dolores de cabeza agudos repentinos tipo migraña que son una posible señal de aviso.

El aumento de la presión sanguínea puede requerir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o un aumento de la dosis de la medicación antihipertensiva ya existente. Además, será necesario considerar una reducción de la dosis administrada de Dynepo. Si los valores de presión sanguínea permanecen altos, puede ser necesario interrumpir, de forma transitoria el tratamiento con Dynepo. Una vez que la hipertensión esté controlada con una terapia más intensiva, se podrá reestablecer el tratamiento con Dynepo a una dosis reducida.

Evaluación de los niveles de hierro

Durante la terapia con Dynepo, puede desarrollarse una deficiencia de hierro funcional o absoluta. Esta es la causa más común de respuesta incompleta a un tratamiento con eritropoyetina. Por tanto, antes y durante el tratamiento con Dynepo, deben evaluarse los niveles de hierro almacenado del paciente incluyendo el índice de saturación de transferrina y los niveles de ferritina sérica. El índice de saturación de la transferrina debe ser de al menos el 20% y la ferritina debe ser de al menos 100 µg/l. Si la saturación de transferrina cae por debajo del 20%, o si la ferritina cae por debajo de 100 µg/l, debe administrarse hierro. Prácticamente todos los pacientes necesitarán un suplemento de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina y los niveles de ferritina en valores que permitan tolerar adecuadamente la eritropoyesis estimulada por Dynepo.

Aquellos pacientes con baja respuesta o con anemia resistente a la administración de epoetina, que no respondan a 20.000 UI/semana, deben ser estudiados y remitidos al hematólogo.

En los pacientes con niveles altos de hierro con una respuesta inadecuada al tratamiento con Dynepo, se deben evaluar y tratar, si fuera apropiado, las siguientes condiciones:

- infección /inflamación
- pérdida oculta de sangre
- Hiperparatiroidismo/osteitis fibrosa quística
- Intoxicación por aluminio
- Hemoglobinopatías tales como talasemia o anemia de células falciformes
- Deficiencias vitamínicas, de ácido fólico o de vitamina B12
- Hemólisis
- Enfermedades malignas incluyendo mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico
- Malnutrición

Pruebas de laboratorio

Se recomienda realizar de forma regular un recuento sanguíneo completo y un recuento de plaquetas.

Los niveles de hemoglobina deben determinarse una vez a la semana hasta que estos se estabilicen en el rango recomendado y se haya establecido la dosis de mantenimiento. Después de cualquier ajuste de

la dosis, deberán también determinarse semanalmente los niveles de hemoglobina hasta que se estabilicen en el rango previsto. Posteriormente, el nivel de hemoglobina debe determinarse a intervalos regulares.

Los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros, deben determinarse de forma regular durante el tratamiento con Dynepo.

Otras

Aunque no se han observado con Dynepo, dado que con las eritropoyetinas pueden aparecer reacciones anafilactoides, se recomienda que la primera dosis se administre bajo supervisión médica.

El uso de Dynepo en pacientes nefroescleróticos que no se han sometido todavía a diálisis debe definirse de forma individual ya que no puede descartarse con certeza una posible aceleración de la progresión de la insuficiencia renal.

Los pacientes tratados con Dynepo pueden necesitar, durante la hemodiálisis un aumento del tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de coágulos en la fístula arteriovenosa.

El uso incorrecto de eritropoyetina en voluntarios sanos puede producir un aumento excesivo de hemoglobina y del hematocrito. Esto puede asociarse con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En los ensayos clínicos no se han notificado interacciones durante el tratamiento con Dynepo.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Debe considerarse, en caso de que se utilice durante el embarazo, la administración simultánea de complementos de hierro a la madre.

Lactancia: Se desconoce si Dynepo se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos compuestos se excretan en la leche materna, se debe aconsejar precaución cuando se administre Dynepo en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dynepo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Se puede esperar que aproximadamente el 10% de los pacientes sufran una reacción adversa al medicamento. Las más frecuentes son hipertensión, trombosis relacionada con los accesos vasculares y dolor de cabeza. La experiencia clínica con epoetinas sugiere que el riesgo de hipertensión y trombosis puede reducirse ajustando la dosis para mantener los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

En la siguiente tabla se presentan las frecuencia de las reacciones adversas que se experimentaron durante el tratamiento con Dynepo. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	<u>Raro</u> ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Policitemia Trombocitosis	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Convulsiones
Trastornos vasculares	Hipertensión		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		Prurito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis relacionada con los accesos vasculares	Dolor Reacción en el punto de inyección (p. ej.: dolor, hemorragia) Síndrome gripal	

Se han observado aumentos en los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima de epoetina delta que puede administrarse de forma segura en dosis única o en dosis múltiple.

El tratamiento puede producir policitemia si no se controla cuidadosamente la hemoglobina/hematocrito y se ajusta la dosis apropiadamente. Si se supera el rango recomendado, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con epoetina delta hasta que los valores de hemoglobina /hematocrito estén dentro del rango recomendado. Se puede reiniciar el tratamiento con epoetina delta con una dosis menor (ver sección 4.2).

En caso de aparecer policitemia grave, pueden estar indicados métodos convencionales (flebotomía) para reducir el nivel de hemoglobina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antianémico, código ATC: B03XA.

La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus precursores celulares (células madre). Actúa como factor estimulador de la mitosis y como hormona de diferenciación.

La eficacia biológica de la eritropoyetina se ha demostrado tras la administración intravenosa y subcutánea en varios modelos de animales in vivo (ratas y perros). Tras la administración de epoetina delta, el número de eritrocitos, los valores de hemoglobina y el recuento de reticulocitos aumentan así como la tasa de incorporación de ^{59}Fe .

Durante los ensayos clínicos no ha habido indicios de desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la epoetina delta en humanos.

Cuando se interrumpe la administración, los parámetros eritropoyéticos retornan a sus valores basales durante el período de recuperación de 1-3 meses. La administración subcutánea da lugar a un comportamiento de estimulación eritropoyética similar al obtenido tras la administración intravenosa.

Pacientes con cáncer

Dynepo no está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a cáncer.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversas células tumorales.

No existe información suficiente que permita determinar si la utilización de eritropoyetinas tiene un efecto adverso sobre el tiempo hasta la progresión del tumor o sobre la supervivencia libre de progresión.

Se ha estudiado la supervivencia y la progresión tumoral en cinco ensayos controlados que incluyeron a 2833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble-ciego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. Dos de los ensayos reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia. El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar fue > 13 g/dl en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dl en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la supervivencia global, entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, los *hazard ratios* (índice de riesgo) oscilaron entre 1,25 y 2,47 en favor de los controles. En todos estos ensayos se ha observado un aumento de la mortalidad inexplicable y estadísticamente significativo en pacientes que presentaban anemia asociada con diversos tipos frecuentes de cáncer y que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos control. Las diferencias observadas en la incidencia de trombosis y complicaciones relacionadas, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los que formaban parte del grupo de control, no permiten explicar los resultados de supervivencia global observados en los ensayos.

También se ha realizado una revisión sistemática de los datos de más de 9.000 pacientes con cáncer que participaban en un total de 57 ensayos clínicos. En esta revisión se obtuvo un *hazard ratio* (índice de riesgo) para la supervivencia global de 1,08 en favor de los grupos control (IC 95%: 0,99, 1,18; 42 ensayos y 8.167 pacientes). Se observó un aumento del riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 ensayos y 6.769 pacientes) en pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante. Existe, por lo tanto, una evidencia sólida que sugiere que los pacientes con cáncer que son tratados con eritropoyetina humana recombinante pueden sufrir un daño significativo. El grado en que estos resultados pueden relacionarse con la administración de eritropoyetina humana recombinante a pacientes con cáncer tratados con quimioterapia para alcanzar concentraciones de hemoglobina inferiores a 13 g/dl no se conoce con exactitud, debido a que en los datos revisados se incluyeron pocos pacientes con estas características.

No se han investigado los resultados en términos de supervivencia y progresión del tumor en pacientes con cáncer que están recibiendo tratamiento con Dynepo para la anemia asociada a insuficiencia renal crónica. No está claro hasta qué punto los resultados observados en los ensayos clínicos anteriormente comentados podrían ser aplicables a esta población de pacientes; sobre todo teniendo en cuenta que las dosis administradas en la indicación renal son más bajas que las empleadas en la indicación de cáncer.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la eritropoyetina tras la administración de epoetina delta se ha estudiado tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia renal crónica. Tras las dosis intravenosas, el volumen de distribución se aproxima al volumen sanguíneo total y oscila entre 0,063 y 0,097 l/kg. La semivida de eliminación varía de 4,7 a 13,2 horas en los pacientes. La semivida es aproximadamente un 50% menor en individuos sanos. Las concentraciones plasmáticas medibles de eritropoyetina se mantienen durante al menos 24 horas tras la administración de dosis que oscilan entre 50 UI y 300 UI/kg. La exposición a eritropoyetina tras la administración de epoetina delta aumenta

proporcionalmente en pacientes a los que se les administran dosis intravenosas de 50 UI/kg a 300 UI/kg. No se observó acumulación de epoetina delta tras repetir la administración intravenosa tres veces en semana. Los picos de concentración plasmática cuando se administra epoetina delta por vía subcutánea, se alcanzan entre la 8 y las 36 horas tras la inyección. La semivida de epoetina delta cuando se administra por vía subcutánea se prolonga en comparación con la vía de administración intravenosa y varía entre 27 y 33 horas. La biodisponibilidad de la epoetina delta administrada por vía subcutánea es de entre 26 y 36%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en animales tanto con Dynepo como con epoetina alfa en hembras preñadas de ratas y conejos no revelaron efectos teratogénicos, pero demostraron que se producían efectos de clase reversibles relacionados con el crecimiento y la hematopoyesis en la prole.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico, monohidratado
Fosfato sódico dibásico, heptahidratado
Polisorbato 20
Cloruro sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Las jeringas precargadas sin abrir pueden mantenerse sin refrigerar por debajo de 25°C durante un período máximo de 5 días. La fecha de caducidad revisada para el almacenamiento por debajo de 25°C no debe superar la fecha de caducidad fijada conforme al periodo de validez de 24 meses. Tras 5 días de almacenamiento por debajo de 25°C, las jeringas precargadas deben desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio de tipo I, con tapón de caucho bromobutílico, aguja de acero inoxidable de calibre 27 con un protector de goma natural rígida y poliestireno, un émbolo de poliestireno y un protector de seguridad para la aguja. Se presenta en envases de 6 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

Cuando se administre por vía subcutánea, el lugar de la inyección debe cambiarse en cada administración.

Examinar la jeringuilla precargada antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si su consistencia es similar a la del agua. No agitar la jeringuilla. Una agitación vigorosa prolongada podría desnaturalizar el principio activo.

La jeringa está premontada con un protector de seguridad para la aguja que previene lesiones por pinchazos. Esto no afecta al funcionamiento normal de la jeringa, que se puede girar dentro del dispositivo. Administre la cantidad necesaria. Una vez finalizada la administración, el protector de seguridad para la aguja cubrirá la aguja al soltar el émbolo. Deje que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que la aguja quede totalmente protegida.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/03/2002
Fecha de la última renovación: 18/03/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 4.000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jeringa precargada que contiene 4.000 UI por dosis de 0,4 ml (10.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta. La epoetina delta se produce en células humanas (HT-1080) por tecnología de activación de genes.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente, incolora y parecida al agua.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dynepo está indicado en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos. Puede utilizarse en pacientes sometidos a diálisis o en pacientes no sometidos a diálisis.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Dynepo debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la anemia asociada a IRC.

La posología de Dynepo debe ajustarse individualmente para mantener el nivel de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de anemia. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y del estado de cada paciente. Dynepo se debe administrar por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) y 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un período de 4 semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Dynepo que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Ajuste de la dosis

La dosis inicial es de 50 UI/kg tres veces a la semana si se administra por vía intravenosa y de 50 UI/kg dos veces a la semana si se administra por vía subcutánea.

Puede que no sea necesario utilizar eritropoyetina durante los tres primeros meses tras el comienzo de la diálisis peritoneal, debido al incremento de hemoglobina que a menudo se produce durante este período.

Debe esperarse el tiempo suficiente para determinar la respuesta del paciente a una dosis de Dynepo antes de ajustar la dosis. Debido al tiempo necesario para la eritropoyesis puede pasar un intervalo de aproximadamente 4 semanas, entre el momento de ajuste de la dosis (inicio, incremento, reducción o interrupción) y un cambio significativo en el nivel de hemoglobina. Por lo tanto, el ajuste de la dosis no debe hacerse más de una vez al mes, a menos que esté clínicamente indicado.

La dosis debe reducirse en un 25%-50% o bien suspender temporalmente el tratamiento, volviendo a reiniciarlo con una dosis más baja si:

- El nivel de hemoglobina es ≥ 12 g/dl o
- La tasa de aumento de hemoglobina es > 2 g/dl en un período de 4 semanas.

La dosis debe aumentarse en un 25%-50% si:

- El nivel de hemoglobina es < 10 g/dl
- La tasa de aumento de hemoglobina es $< 0,7$ g/dl en un período de 4 semanas.

Administración

Dynepo se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Puede autoadministrarse por vía subcutánea tras recibir, por parte de un profesional médico, la formación necesaria.

La dosis semanal necesaria de Dynepo es menor cuando Dynepo se administra por vía subcutánea que cuando se administra por vía intravenosa.

Para la inyección subcutánea, hay que introducir perpendicularmente y en toda su longitud la aguja en un pliegue de la piel que se sujeta con el pulgar y el dedo índice durante toda la inyección.

Desechar la jeringa después de su único uso.

Poblaciones especiales

Dynepo no está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer.

No es necesario realizar un ajuste especial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con anemia de células falciformes homocigóticas y con insuficiencia renal deberán, cuando fuera posible, mantener una concentración de hemoglobina entre 7 y 9 g/dl.

La experiencia en niños es limitada.

Debido a la limitada experiencia, no se puede determinar la eficacia y seguridad de Dynepo en pacientes con alteración de la función hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipertensión no controlada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección 4.2.

En los ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Hipertensión

La mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un historial de hipertensión. Los pacientes tratados con Dynepo pueden experimentar un aumento de la presión sanguínea o un empeoramiento de la hipertensión existente.

Por tanto, en pacientes tratados con Dynepo, debe tenerse especial cuidado y monitorizar estrechamente rca y controlar la presión sanguínea. Antes de iniciar la terapia y durante la misma, debe controlarse adecuadamente la presión sanguínea para evitar complicaciones como la encefalopatía hipertensiva y complicaciones relacionadas (convulsiones, ictus). Si aparecen estas reacciones será necesaria la atención inmediata de un médico y someter al paciente a cuidados intensivos. Se debe prestar especial atención a dolores de cabeza agudos repentinos tipo migraña que son una posible señal de aviso.

El aumento de la presión sanguínea puede requerir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o un aumento de la dosis de la medicación antihipertensiva ya existente. Además, será necesario considerar una reducción de la dosis administrada de Dynepo. Si los valores de presión sanguínea permanecen altos, puede ser necesario interrumpir, de forma transitoria el tratamiento con Dynepo. Una vez que la hipertensión esté controlada con una terapia más intensiva, se podrá reestablecer el tratamiento con Dynepo a una dosis reducida.

Evaluación de los niveles de hierro

Durante la terapia con Dynepo, puede desarrollarse una deficiencia de hierro funcional o absoluta. Esta es la causa más común de respuesta incompleta a un tratamiento con eritropoyetina. Por tanto, antes y durante el tratamiento con Dynepo, deben evaluarse los niveles de hierro almacenado del paciente incluyendo el índice de saturación de transferrina y los niveles de ferritina sérica. El índice de saturación de la transferrina debe ser de al menos el 20% y la ferritina debe ser de al menos 100 µg/l. Si la saturación de transferrina cae por debajo del 20%, o si la ferritina cae por debajo de 100 µg/l, debe administrarse hierro. Prácticamente todos los pacientes necesitarán un suplemento de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina y los niveles de ferritina en valores que permitan tolerar adecuadamente la eritropoyesis estimulada por Dynepo.

Aquellos pacientes con baja respuesta o con anemia resistente a la administración de epoetina, que no respondan a 20.000 UI/semana, deben ser estudiados y remitidos al hematólogo.

En los pacientes con niveles altos de hierro con una respuesta inadecuada al tratamiento con Dynepo, se deben evaluar y tratar, si fuera apropiado, las siguientes condiciones:

- infección /inflamación
- pérdida oculta de sangre
- Hiperparatiroidismo/osteitis fibrosa quística
- Intoxicación por aluminio
- Hemoglobinopatías tales como talasemia o anemia de células falciformes
- Deficiencias vitamínicas, de ácido fólico o de vitamina B12
- Hemólisis
- Enfermedades malignas incluyendo mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico
- Malnutrición

Pruebas de laboratorio

Se recomienda realizar de forma regular un recuento sanguíneo completo y un recuento de plaquetas.

Los niveles de hemoglobina deben determinarse una vez a la semana hasta que estos se estabilicen en el rango recomendado y se haya establecido la dosis de mantenimiento. Después de cualquier ajuste de

la dosis, deberán también determinarse semanalmente los niveles de hemoglobina hasta que se estabilicen en el rango previsto. Posteriormente, el nivel de hemoglobina debe determinarse a intervalos regulares.

Los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros, deben determinarse de forma regular durante el tratamiento con Dynepo.

Otras

Aunque no se han observado con Dynepo, dado que con las eritropoyetinas pueden aparecer reacciones anafilactoides, se recomienda que la primera dosis se administre bajo supervisión médica.

El uso de Dynepo en pacientes nefroescleróticos que no se han sometido todavía a diálisis debe definirse de forma individual ya que no puede descartarse con certeza una posible aceleración de la progresión de la insuficiencia renal.

Los pacientes tratados con Dynepo pueden necesitar, durante la hemodiálisis un aumento del tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de coágulos en la fístula arteriovenosa.

El uso incorrecto de eritropoyetina en voluntarios sanos puede producir un aumento excesivo de hemoglobina y del hematocrito. Esto puede asociarse con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En los ensayos clínicos no se han notificado interacciones durante el tratamiento con Dynepo.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Debe considerarse, en caso de que se utilice durante el embarazo, la administración simultánea de complementos de hierro a la madre.

Lactancia: Se desconoce si Dynepo se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos compuestos se excretan en la leche materna, se debe aconsejar precaución cuando se administre Dynepo en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dynepo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Se puede esperar que aproximadamente el 10% de los pacientes sufran una reacción adversa al medicamento. Las más frecuentes son hipertensión, trombosis relacionada con los accesos vasculares y dolor de cabeza. La experiencia clínica con epoetinas sugiere que el riesgo de hipertensión y trombosis puede reducirse ajustando la dosis para mantener los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

En la siguiente tabla se presentan las frecuencia de las reacciones adversas que se experimentaron durante el tratamiento con Dynepo. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	<u>Raro</u> ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Policitemia Trombocitosis	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Convulsiones
Trastornos vasculares	Hipertensión		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		Prurito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis relacionada con los accesos vasculares	Dolor Reacción en el punto de inyección (p. ej.: dolor, hemorragia) Síndrome gripal	

Se han observado aumentos en los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima de epoetina delta que puede administrarse de forma segura en dosis única o en dosis múltiple.

El tratamiento puede producir policitemia si no se controla cuidadosamente la hemoglobina/hematocrito y se ajusta la dosis apropiadamente. Si se supera el rango recomendado, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con epoetina delta hasta que los valores de hemoglobina /hematocrito estén dentro del rango recomendado. Se puede reiniciar el tratamiento con epoetina delta con una dosis menor (ver sección 4.2).

En caso de aparecer policitemia grave, pueden estar indicados métodos convencionales (flebotomía) para reducir el nivel de hemoglobina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antianémico, código ATC: B03XA.

La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus precursores celulares (células madre). Actúa como factor estimulador de la mitosis y como hormona de diferenciación.

La eficacia biológica de la eritropoyetina se ha demostrado tras la administración intravenosa y subcutánea en varios modelos de animales in vivo (ratas y perros). Tras la administración de epoetina delta, el número de eritrocitos, los valores de hemoglobina y el recuento de reticulocitos aumentan así como la tasa de incorporación de ^{59}Fe .

Durante los ensayos clínicos no ha habido indicios de desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la epoetina delta en humanos.

Cuando se interrumpe la administración, los parámetros eritropoyéticos retornan a sus valores basales durante el período de recuperación de 1-3 meses. La administración subcutánea da lugar a un comportamiento de estimulación eritropoyética similar al obtenido tras la administración intravenosa.

Pacientes con cáncer

Dynepo no está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a cáncer.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversas células tumorales.

No existe información suficiente que permita determinar si la utilización de eritropoyetinas tiene un efecto adverso sobre el tiempo hasta la progresión del tumor o sobre la supervivencia libre de progresión.

Se ha estudiado la supervivencia y la progresión tumoral en cinco ensayos controlados que incluyeron a 2833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble-ciego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. Dos de los ensayos reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia. El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar fue > 13 g/dl en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dl en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la supervivencia global, entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, los *hazard ratios* (índice de riesgo) oscilaron entre 1,25 y 2,47 en favor de los controles. En todos estos ensayos se ha observado un aumento de la mortalidad inexplicable y estadísticamente significativo en pacientes que presentaban anemia asociada con diversos tipos frecuentes de cáncer y que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos control. Las diferencias observadas en la incidencia de trombosis y complicaciones relacionadas, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los que formaban parte del grupo de control, no permiten explicar los resultados de supervivencia global observados en los ensayos.

También se ha realizado una revisión sistemática de los datos de más de 9.000 pacientes con cáncer que participaban en un total de 57 ensayos clínicos. En esta revisión se obtuvo un *hazard ratio* (índice de riesgo) para la supervivencia global de 1,08 en favor de los grupos control (IC 95%: 0,99, 1,18; 42 ensayos y 8.167 pacientes). Se observó un aumento del riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 ensayos y 6.769 pacientes) en pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante. Existe, por lo tanto, una evidencia sólida que sugiere que los pacientes con cáncer que son tratados con eritropoyetina humana recombinante pueden sufrir un daño significativo. El grado en que estos resultados pueden relacionarse con la administración de eritropoyetina humana recombinante a pacientes con cáncer tratados con quimioterapia para alcanzar concentraciones de hemoglobina inferiores a 13 g/dl no se conoce con exactitud, debido a que en los datos revisados se incluyeron pocos pacientes con estas características.

No se han investigado los resultados en términos de supervivencia y progresión del tumor en pacientes con cáncer que están recibiendo tratamiento con Dynepo para la anemia asociada a insuficiencia renal crónica. No está claro hasta qué punto los resultados observados en los ensayos clínicos anteriormente comentados podrían ser aplicables a esta población de pacientes; sobre todo teniendo en cuenta que las dosis administradas en la indicación renal son más bajas que las empleadas en la indicación de cáncer.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la eritropoyetina tras la administración de epoetina delta se ha estudiado tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia renal crónica. Tras las dosis intravenosas, el volumen de distribución se aproxima al volumen sanguíneo total y oscila entre 0,063 y 0,097 l/kg. La semivida de eliminación varía de 4,7 a 13,2 horas en los pacientes. La semivida es aproximadamente un 50% menor en individuos sanos. Las concentraciones plasmáticas medibles de eritropoyetina se mantienen durante al menos 24 horas tras la administración de dosis que oscilan entre 50 UI y 300 UI/kg. La exposición a eritropoyetina tras la administración de epoetina delta aumenta

proporcionalmente en pacientes a los que se les administran dosis intravenosas de 50 UI/kg a 300 UI/kg. No se observó acumulación de epoetina delta tras repetir la administración intravenosa tres veces en semana. Los picos de concentración plasmática cuando se administra epoetina delta por vía subcutánea, se alcanzan entre la 8 y las 36 horas tras la inyección. La semivida de epoetina delta cuando se administra por vía subcutánea se prolonga en comparación con la vía de administración intravenosa y varía entre 27 y 33 horas. La biodisponibilidad de la epoetina delta administrada por vía subcutánea es de entre 26 y 36%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en animales tanto con Dynepo como con epoetina alfa en hembras preñadas de ratas y conejos no revelaron efectos teratogénicos, pero demostraron que se producían efectos de clase reversibles relacionados con el crecimiento y la hematopoyesis en la prole.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico, monohidratado
Fosfato sódico dibásico, heptahidratado
Polisorbato 20
Cloruro sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Las jeringas precargadas sin abrir pueden mantenerse sin refrigerar por debajo de 25°C durante un período máximo de 5 días. La fecha de caducidad revisada para el almacenamiento por debajo de 25°C no debe superar la fecha de caducidad fijada conforme al periodo de validez de 24 meses. Tras 5 días de almacenamiento por debajo de 25°C, las jeringas precargadas deben desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio de tipo I, con tapón de caucho bromobutílico, aguja de acero inoxidable de calibre 27 con un protector de goma natural rígida y poliestireno, un émbolo de poliestireno y un protector de seguridad para la aguja. Se presenta en envases de 6 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

Cuando se administre por vía subcutánea, el lugar de la inyección debe cambiarse en cada administración.

Examinar la jeringuilla precargada antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si su consistencia es similar a la del agua. No agitar la jeringuilla. Una agitación vigorosa prolongada podría desnaturalizar el principio activo.

La jeringa está premontada con un protector de seguridad para la aguja que previene lesiones por pinchazos. Esto no afecta al funcionamiento normal de la jeringa, que se puede girar dentro del dispositivo. Administre la cantidad necesaria. Una vez finalizada la administración, el protector de seguridad para la aguja cubrirá la aguja al soltar el émbolo. Deje que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que la aguja quede totalmente protegida.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/03/2002
Fecha de la última renovación: 18/03/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 5.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jeringa precargada que contiene 5.000 UI por dosis de 0,5 ml (10.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta. La epoetina delta se produce en células humanas (HT-1080) por tecnología de activación de genes.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente, incolora y parecida al agua.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dynepo está indicado en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos. Puede utilizarse en pacientes sometidos a diálisis o en pacientes no sometidos a diálisis.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Dynepo debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la anemia asociada a IRC.

La posología de Dynepo debe ajustarse individualmente para mantener el nivel de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de anemia. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y del estado de cada paciente. Dynepo se debe administrar por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) y 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un período de 4 semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Dynepo que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Ajuste de la dosis

La dosis inicial es de 50 UI/kg tres veces a la semana si se administra por vía intravenosa y de 50 UI/kg dos veces a la semana si se administra por vía subcutánea.

Puede que no sea necesario utilizar eritropoyetina durante los tres primeros meses tras el comienzo de la diálisis peritoneal, debido al incremento de hemoglobina que a menudo se produce durante este período.

Debe esperarse el tiempo suficiente para determinar la respuesta del paciente a una dosis de Dynepo antes de ajustar la dosis. Debido al tiempo necesario para la eritropoyesis puede pasar un intervalo de aproximadamente 4 semanas, entre el momento de ajuste de la dosis (inicio, incremento, reducción o interrupción) y un cambio significativo en el nivel de hemoglobina. Por lo tanto, el ajuste de la dosis no debe hacerse más de una vez al mes, a menos que esté clínicamente indicado.

La dosis debe reducirse en un 25%-50% o bien suspender temporalmente el tratamiento, volviendo a reiniciarlo con una dosis más baja si:

- El nivel de hemoglobina es ≥ 12 g/dl o
- La tasa de aumento de hemoglobina es > 2 g/dl en un período de 4 semanas.

La dosis debe aumentarse en un 25%-50% si:

- El nivel de hemoglobina es < 10 g/dl
- La tasa de aumento de hemoglobina es $< 0,7$ g/dl en un período de 4 semanas.

Administración

Dynepo se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Puede autoadministrarse por vía subcutánea tras recibir, por parte de un profesional médico, la formación necesaria.

La dosis semanal necesaria de Dynepo es menor cuando Dynepo se administra por vía subcutánea que cuando se administra por vía intravenosa.

Para la inyección subcutánea, hay que introducir perpendicularmente y en toda su longitud la aguja en un pliegue de la piel que se sujeta con el pulgar y el dedo índice durante toda la inyección.

Desechar la jeringa después de su único uso.

Poblaciones especiales

Dynepo no está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer..

No es necesario realizar un ajuste especial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con anemia de células falciformes homocigóticas y con insuficiencia renal deberán, cuando fuera posible, mantener una concentración de hemoglobina entre 7 y 9 g/dl.

La experiencia en niños es limitada.

Debido a la limitada experiencia, no se puede determinar la eficacia y seguridad de Dynepo en pacientes con alteración de la función hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipertensión no controlada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección 4.2.

En los ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Hipertensión

La mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un historial de hipertensión. Los pacientes tratados con Dynepo pueden experimentar un aumento de la presión sanguínea o un empeoramiento de la hipertensión existente.

Por tanto, en pacientes tratados con Dynepo, debe tenerse especial cuidado y monitorizar estrechamente rca y controlar la presión sanguínea. Antes de iniciar la terapia y durante la misma, debe controlarse adecuadamente la presión sanguínea para evitar complicaciones como la encefalopatía hipertensiva y complicaciones relacionadas (convulsiones, ictus). Si aparecen estas reacciones será necesaria la atención inmediata de un médico y someter al paciente a cuidados intensivos. Se debe prestar especial atención a dolores de cabeza agudos repentinos tipo migraña que son una posible señal de aviso.

El aumento de la presión sanguínea puede requerir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o un aumento de la dosis de la medicación antihipertensiva ya existente. Además, será necesario considerar una reducción de la dosis administrada de Dynepo. Si los valores de presión sanguínea permanecen altos, puede ser necesario interrumpir, de forma transitoria el tratamiento con Dynepo. Una vez que la hipertensión esté controlada con una terapia más intensiva, se podrá reestablecer el tratamiento con Dynepo a una dosis reducida.

Evaluación de los niveles de hierro

Durante la terapia con Dynepo, puede desarrollarse una deficiencia de hierro funcional o absoluta. Esta es la causa más común de respuesta incompleta a un tratamiento con eritropoyetina. Por tanto, antes y durante el tratamiento con Dynepo, deben evaluarse los niveles de hierro almacenado del paciente incluyendo el índice de saturación de transferrina y los niveles de ferritina sérica. El índice de saturación de la transferrina debe ser de al menos el 20% y la ferritina debe ser de al menos 100 µg/l. Si la saturación de transferrina cae por debajo del 20%, o si la ferritina cae por debajo de 100 µg/l, debe administrarse hierro. Prácticamente todos los pacientes necesitarán un suplemento de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina y los niveles de ferritina en valores que permitan tolerar adecuadamente la eritropoyesis estimulada por Dynepo.

Aquellos pacientes con baja respuesta o con anemia resistente a la administración de epoetina, que no respondan a 20.000 UI/semana, deben ser estudiados y remitidos al hematólogo.

En los pacientes con niveles altos de hierro con una respuesta inadecuada al tratamiento con Dynepo, se deben evaluar y tratar, si fuera apropiado, las siguientes condiciones:

- infección /inflamación
- pérdida oculta de sangre
- Hiperparatiroidismo/osteitis fibrosa quística
- Intoxicación por aluminio
- Hemoglobinopatías tales como talasemia o anemia de células falciformes
- Deficiencias vitamínicas, de ácido fólico o de vitamina B12
- Hemólisis
- Enfermedades malignas incluyendo mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico
- Malnutrición

Pruebas de laboratorio

Se recomienda realizar de forma regular un recuento sanguíneo completo y un recuento de plaquetas.

Los niveles de hemoglobina deben determinarse una vez a la semana hasta que estos se estabilicen en el rango recomendado y se haya establecido la dosis de mantenimiento. Después de cualquier ajuste de la dosis, deberán también determinarse semanalmente los niveles de hemoglobina hasta que se estabilicen en el rango previsto. Posteriormente, el nivel de hemoglobina debe determinarse a intervalos regulares.

Los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros, deben determinarse de forma regular durante el tratamiento con Dynepo.

Otras

Aunque no se han observado con Dynepo, dado que con las eritropoyetinas pueden aparecer reacciones anafilactoides, se recomienda que la primera dosis se administre bajo supervisión médica.

El uso de Dynepo en pacientes nefroescleróticos que no se han sometido todavía a diálisis debe definirse de forma individual ya que no puede descartarse con certeza una posible aceleración de la progresión de la insuficiencia renal.

Los pacientes tratados con Dynepo pueden necesitar, durante la hemodiálisis un aumento del tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de coágulos en la fístula arteriovenosa.

El uso incorrecto de eritropoyetina en voluntarios sanos puede producir un aumento excesivo de hemoglobina y del hematocrito. Esto puede asociarse con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En los ensayos clínicos no se han notificado interacciones durante el tratamiento con Dynepo.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debe tenerse precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Debe considerarse, en caso de que se utilice durante el embarazo, la administración simultánea de complementos de hierro a la madre.

Lactancia: Se desconoce si Dynepo se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos compuestos se excretan en la leche materna, se debe aconsejar precaución cuando se administre Dynepo en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dynepo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Se puede esperar que aproximadamente el 10% de los pacientes sufran una reacción adversa al medicamento. Las más frecuentes son hipertensión, trombosis relacionada con los accesos vasculares y dolor de cabeza. La experiencia clínica con epoetinas sugiere que el riesgo de hipertensión y trombosis puede reducirse ajustando la dosis para mantener los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

En la siguiente tabla se presentan las frecuencia de las reacciones adversas que se experimentaron durante el tratamiento con Dynepo. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	<u>Raro</u> ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Policitemia Trombocitosis	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Convulsiones
Trastornos vasculares	Hipertensión		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		Prurito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis relacionada con los accesos vasculares	Dolor Reacción en el punto de inyección (p. ej.: dolor, hemorragia) Síndrome gripal	

Se han observado aumentos en los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima de epoetina delta que puede administrarse de forma segura en dosis única o en dosis múltiple.

El tratamiento puede producir policitemia si no se controla cuidadosamente la hemoglobina/hematocrito y se ajusta la dosis apropiadamente. Si se supera el rango recomendado, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con epoetina delta hasta que los valores de hemoglobina /hematocrito estén dentro del rango recomendado. Se puede reiniciar el tratamiento con epoetina delta con una dosis menor (ver sección 4.2).

En caso de aparecer policitemia grave, pueden estar indicados métodos convencionales (flebotomía) para reducir el nivel de hemoglobina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antianémico, código ATC: B03XA.

La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus precursores celulares (células madre). Actúa como factor estimulador de la mitosis y como hormona de diferenciación.

La eficacia biológica de la eritropoyetina se ha demostrado tras la administración intravenosa y subcutánea en varios modelos de animales in vivo (ratas y perros). Tras la administración de epoetina delta, el número de eritrocitos, los valores de hemoglobina y el recuento de reticulocitos aumentan así como la tasa de incorporación de ^{59}Fe .

Durante los ensayos clínicos no ha habido indicios de desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la epoetina delta en humanos.

Cuando se interrumpe la administración, los parámetros eritropoyéticos retornan a sus valores basales durante el período de recuperación de 1-3 meses. La administración subcutánea da lugar a un comportamiento de estimulación eritropoyética similar al obtenido tras la administración intravenosa.

Pacientes con cáncer

Dynepo no está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a cáncer.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversas células tumorales.

No existe información suficiente que permita determinar si la utilización de eritropoyetinas tiene un efecto adverso sobre el tiempo hasta la progresión del tumor o sobre la supervivencia libre de progresión.

Se ha estudiado la supervivencia y la progresión tumoral en cinco ensayos controlados que incluyeron a 2833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble-ciego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. Dos de los ensayos reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia. El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar fue > 13 g/dl en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dl en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la supervivencia global, entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, los *hazard ratios* (índice de riesgo) oscilaron entre 1,25 y 2,47 en favor de los controles. En todos estos ensayos se ha observado un aumento de la mortalidad inexplicable y estadísticamente significativo en pacientes que presentaban anemia asociada con diversos tipos frecuentes de cáncer y que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos control. Las diferencias observadas en la incidencia de trombosis y complicaciones relacionadas, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los que formaban parte del grupo de control, no permiten explicar los resultados de supervivencia global observados en los ensayos.

También se ha realizado una revisión sistemática de los datos de más de 9.000 pacientes con cáncer que participaban en un total de 57 ensayos clínicos. En esta revisión se obtuvo un *hazard ratio* (índice de riesgo) para la supervivencia global de 1,08 en favor de los grupos control (IC 95%: 0,99, 1,18; 42 ensayos y 8.167 pacientes). Se observó un aumento del riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 ensayos y 6.769 pacientes) en pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante. Existe, por lo tanto, una evidencia sólida que sugiere que los pacientes con cáncer que son tratados con eritropoyetina humana recombinante pueden sufrir un daño significativo. El grado en que estos resultados pueden relacionarse con la administración de eritropoyetina humana recombinante a pacientes con cáncer tratados con quimioterapia para alcanzar concentraciones de hemoglobina inferiores a 13 g/dl no se conoce con exactitud, debido a que en los datos revisados se incluyeron pocos pacientes con estas características.

No se han investigado los resultados en términos de supervivencia y progresión del tumor en pacientes con cáncer que están recibiendo tratamiento con Dynepo para la anemia asociada a insuficiencia renal crónica. No está claro hasta qué punto los resultados observados en los ensayos clínicos anteriormente comentados podrían ser aplicables a esta población de pacientes; sobre todo teniendo en cuenta que las dosis administradas en la indicación renal son más bajas que las empleadas en la indicación de cáncer.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la eritropoyetina tras la administración de epoetina delta se ha estudiado tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia renal crónica. Tras las dosis intravenosas, el volumen de distribución se aproxima al volumen sanguíneo total y oscila entre 0,063 y 0,097 l/kg. La semivida de eliminación varía de 4,7 a 13,2 horas en los pacientes. La semivida es aproximadamente un 50% menor en individuos sanos. Las concentraciones plasmáticas medibles de eritropoyetina se mantienen durante al menos 24 horas tras la administración de dosis que oscilan entre 50 UI y 300 UI/kg. La exposición a eritropoyetina tras la administración de epoetina delta aumenta

proporcionalmente en pacientes a los que se les administran dosis intravenosas de 50 UI/kg a 300 UI/kg. No se observó acumulación de epoetina delta tras repetir la administración intravenosa tres veces en semana. Los picos de concentración plasmática cuando se administra epoetina delta por vía subcutánea, se alcanzan entre la 8 y las 36 horas tras la inyección. La semivida de epoetina delta cuando se administra por vía subcutánea se prolonga en comparación con la vía de administración intravenosa y varía entre 27 y 33 horas. La biodisponibilidad de la epoetina delta administrada por vía subcutánea es de entre 26 y 36%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en animales tanto con Dynepo como con epoetina alfa en hembras preñadas de ratas y conejos no revelaron efectos teratogénicos, pero demostraron que se producían efectos de clase reversibles relacionados con el crecimiento y la hematopoyesis en la prole.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico, monohidratado
Fosfato sódico dibásico, heptahidratado
Polisorbato 20
Cloruro sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Las jeringas precargadas sin abrir pueden mantenerse sin refrigerar por debajo de 25°C durante un período máximo de 5 días. La fecha de caducidad revisada para el almacenamiento por debajo de 25°C no debe superar la fecha de caducidad fijada conforme al periodo de validez de 24 meses. Tras 5 días de almacenamiento por debajo de 25°C, las jeringas precargadas deben desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio de tipo I, con tapón de caucho bromobutílico, aguja de acero inoxidable de calibre 27 con un protector de goma natural rígida y poliestireno, un émbolo de poliestireno y un protector de seguridad para la aguja. Se presenta en envases de 6 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

Cuando se administre por vía subcutánea, el lugar de la inyección debe cambiarse en cada administración.

Examinar la jeringuilla precargada antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si su consistencia es similar a la del agua. No agitar la jeringuilla. Una agitación vigorosa prolongada podría desnaturalizar el principio activo.

La jeringa está premontada con un protector de seguridad para la aguja que previene lesiones por pinchazos. Esto no afecta al funcionamiento normal de la jeringa, que se puede girar dentro del dispositivo. Administre la cantidad necesaria. Una vez finalizada la administración, el protector de seguridad para la aguja cubrirá la aguja al soltar el émbolo. Deje que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que la aguja quede totalmente protegida.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/03/2002
Fecha de la última renovación: 18/03/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 6.000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jeringa precargada que contiene 6.000 UI por dosis de 0,3 ml (20.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta. La epoetina delta se produce en células humanas (HT-1080) por tecnología de activación de genes.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente, incolora y parecida al agua.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dynepo está indicado en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos. Puede utilizarse en pacientes sometidos a diálisis o en pacientes no sometidos a diálisis.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Dynepo debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la anemia asociada a IRC.

La posología de Dynepo debe ajustarse individualmente para mantener el nivel de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de anemia. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y del estado de cada paciente. Dynepo se debe administrar por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) y 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un período de 4 semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Dynepo que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Ajuste de la dosis

La dosis inicial es de 50 UI/kg tres veces a la semana si se administra por vía intravenosa y de 50 UI/kg dos veces a la semana si se administra por vía subcutánea.

Puede que no sea necesario utilizar eritropoyetina durante los tres primeros meses tras el comienzo de la diálisis peritoneal, debido al incremento de hemoglobina que a menudo se produce durante este período.

Debe esperarse el tiempo suficiente para determinar la respuesta del paciente a una dosis de Dynepo antes de ajustar la dosis. Debido al tiempo necesario para la eritropoyesis puede pasar un intervalo de aproximadamente 4 semanas, entre el momento de ajuste de la dosis (inicio, incremento, reducción o interrupción) y un cambio significativo en el nivel de hemoglobina. Por lo tanto, el ajuste de la dosis no debe hacerse más de una vez al mes, a menos que esté clínicamente indicado.

La dosis debe reducirse en un 25%-50% o bien suspender temporalmente el tratamiento, volviendo a reiniciarlo con una dosis más baja si:

- El nivel de hemoglobina es ≥ 12 g/dl o
- La tasa de aumento de hemoglobina es > 2 g/dl en un período de 4 semanas.

La dosis debe aumentarse en un 25%-50% si:

- El nivel de hemoglobina es < 10 g/dl
- La tasa de aumento de hemoglobina es $< 0,7$ g/dl en un período de 4 semanas.

Administración

Dynepo se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Puede autoadministrarse por vía subcutánea tras recibir, por parte de un profesional médico, la formación necesaria.

La dosis semanal necesaria de Dynepo es menor cuando Dynepo se administra por vía subcutánea que cuando se administra por vía intravenosa.

Para la inyección subcutánea, hay que introducir perpendicularmente y en toda su longitud la aguja en un pliegue de la piel que se sujeta con el pulgar y el dedo índice durante toda la inyección.

Desechar la jeringa después de su único uso.

Poblaciones especiales

Dynepo no está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer..

No es necesario realizar un ajuste especial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con anemia de células falciformes homocigóticas y con insuficiencia renal deberán, cuando fuera posible, mantener una concentración de hemoglobina entre 7 y 9 g/dl.

La experiencia en niños es limitada.

Debido a la limitada experiencia, no se puede determinar la eficacia y seguridad de Dynepo en pacientes con alteración de la función hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipertensión no controlada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección 4.2.

En los ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Hipertensión

La mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un historial de hipertensión. Los pacientes tratados con Dynepo pueden experimentar un aumento de la presión sanguínea o un empeoramiento de la hipertensión existente.

Por tanto, en pacientes tratados con Dynepo, debe tenerse especial cuidado y monitorizar estrechamente rca y controlar la presión sanguínea. Antes de iniciar la terapia y durante la misma, debe controlarse adecuadamente la presión sanguínea para evitar complicaciones como la encefalopatía hipertensiva y complicaciones relacionadas (convulsiones, ictus). Si aparecen estas reacciones será necesaria la atención inmediata de un médico y someter al paciente a cuidados intensivos. Se debe prestar especial atención a dolores de cabeza agudos repentinos tipo migraña que son una posible señal de aviso.

El aumento de la presión sanguínea puede requerir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o un aumento de la dosis de la medicación antihipertensiva ya existente. Además, será necesario considerar una reducción de la dosis administrada de Dynepo. Si los valores de presión sanguínea permanecen altos, puede ser necesario interrumpir, de forma transitoria el tratamiento con Dynepo. Una vez que la hipertensión esté controlada con una terapia más intensiva, se podrá reestablecer el tratamiento con Dynepo a una dosis reducida.

Evaluación de los niveles de hierro

Durante la terapia con Dynepo, puede desarrollarse una deficiencia de hierro funcional o absoluta. Esta es la causa más común de respuesta incompleta a un tratamiento con eritropoyetina. Por tanto, antes y durante el tratamiento con Dynepo, deben evaluarse los niveles de hierro almacenado del paciente incluyendo el índice de saturación de transferrina y los niveles de ferritina sérica. El índice de saturación de la transferrina debe ser de al menos el 20% y la ferritina debe ser de al menos 100 µg/l. Si la saturación de transferrina cae por debajo del 20%, o si la ferritina cae por debajo de 100 µg/l, debe administrarse hierro. Prácticamente todos los pacientes necesitarán un suplemento de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina y los niveles de ferritina en valores que permitan tolerar adecuadamente la eritropoyesis estimulada por Dynepo.

Aquellos pacientes con baja respuesta o con anemia resistente a la administración de epoetina, que no respondan a 20.000 UI/semana, deben ser estudiados y remitidos al hematólogo..

En los pacientes con niveles altos de hierro con una respuesta inadecuada al tratamiento con Dynepo, se deben evaluar y tratar, si fuera apropiado, las siguientes condiciones:

- infección /inflamación
- pérdida oculta de sangre
- Hiperparatiroidismo/osteitis fibrosa quística
- Intoxicación por aluminio
- Hemoglobinopatías tales como talasemia o anemia de células falciformes
- Deficiencias vitamínicas, de ácido fólico o de vitamina B12
- Hemólisis
- Enfermedades malignas incluyendo mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico
- Malnutrición

Pruebas de laboratorio

Se recomienda realizar de forma regular un recuento sanguíneo completo y un recuento de plaquetas.

Los niveles de hemoglobina deben determinarse una vez a la semana hasta que estos se estabilicen en el rango recomendado y se haya establecido la dosis de mantenimiento. Después de cualquier ajuste de la dosis, deberán también determinarse semanalmente los niveles de hemoglobina hasta que se estabilicen en el rango previsto. Posteriormente, el nivel de hemoglobina debe determinarse a intervalos regulares.

Los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros, deben determinarse de forma regular durante el tratamiento con Dynepo.

Otras

Aunque no se han observado con Dynepo, dado que con las eritropoyetinas pueden aparecer reacciones anafilactoides, se recomienda que la primera dosis se administre bajo supervisión médica.

El uso de Dynepo en pacientes nefroescleróticos que no se han sometido todavía a diálisis debe definirse de forma individual ya que no puede descartarse con certeza una posible aceleración de la progresión de la insuficiencia renal.

Los pacientes tratados con Dynepo pueden necesitar, durante la hemodiálisis un aumento del tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de coágulos en la fístula arteriovenosa.

El uso incorrecto de eritropoyetina en voluntarios sanos puede producir un aumento excesivo de hemoglobina y del hematocrito. Esto puede asociarse con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En los ensayos clínicos no se han notificado interacciones durante el tratamiento con Dynepo.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debe tenerse precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Debe considerarse, en caso de que se utilice durante el embarazo, la administración simultánea de complementos de hierro a la madre.

Lactancia: Se desconoce si Dynepo se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos compuestos se excretan en la leche materna, se debe aconsejar precaución cuando se administre Dynepo en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dynepo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Se puede esperar que aproximadamente el 10% de los pacientes sufran una reacción adversa al medicamento. Las más frecuentes son hipertensión, trombosis relacionada con los accesos vasculares y dolor de cabeza. La experiencia clínica con epoetinas sugiere que el riesgo de hipertensión y trombosis puede reducirse ajustando la dosis para mantener los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

En la siguiente tabla se presentan las frecuencia de las reacciones adversas que se experimentaron durante el tratamiento con Dynepo. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	<u>Raro</u> ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Policitemia Trombocitosis	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Convulsiones
Trastornos vasculares	Hipertensión		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		Prurito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis relacionada con los accesos vasculares	Dolor Reacción en el punto de inyección (p. ej.: dolor, hemorragia) Síndrome gripal	

Se han observado aumentos en los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima de epoetina delta que puede administrarse de forma segura en dosis única o en dosis múltiple.

El tratamiento puede producir policitemia si no se controla cuidadosamente la hemoglobina/hematocrito y se ajusta la dosis apropiadamente. Si se supera el rango recomendado, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con epoetina delta hasta que los valores de hemoglobina/hematocrito estén dentro del rango recomendado. Se puede reiniciar el tratamiento con epoetina delta con una dosis menor (ver sección 4.2).

En caso de aparecer policitemia grave, pueden estar indicados métodos convencionales (flebotomía) para reducir el nivel de hemoglobina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antianémico, código ATC: B03XA.

La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus precursores celulares (células madre). Actúa como factor estimulador de la mitosis y como hormona de diferenciación.

La eficacia biológica de la eritropoyetina se ha demostrado tras la administración intravenosa y subcutánea en varios modelos de animales in vivo (ratas y perros). Tras la administración de epoetina delta, el número de eritrocitos, los valores de hemoglobina y el recuento de reticulocitos aumentan así como la tasa de incorporación de ^{59}Fe .

Durante los ensayos clínicos no ha habido indicios de desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la epoetina delta en humanos.

Cuando se interrumpe la administración, los parámetros eritropoyéticos retornan a sus valores basales durante el período de recuperación de 1-3 meses. La administración subcutánea da lugar a un comportamiento de estimulación eritropoyética similar al obtenido tras la administración intravenosa.

Pacientes con cáncer

Dynepo no está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a cáncer.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversas células tumorales.

No existe información suficiente que permita determinar si la utilización de eritropoyetinas tiene un efecto adverso sobre el tiempo hasta la progresión del tumor o sobre la supervivencia libre de progresión.

Se ha estudiado la supervivencia y la progresión tumoral en cinco ensayos controlados que incluyeron a 2833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble-ciego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. Dos de los ensayos reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia. El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar fue > 13 g/dl en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dl en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la supervivencia global, entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, los *hazard ratios* (índice de riesgo) oscilaron entre 1,25 y 2,47 en favor de los controles. En todos estos ensayos se ha observado un aumento de la mortalidad inexplicable y estadísticamente significativo en pacientes que presentaban anemia asociada con diversos tipos frecuentes de cáncer y que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos control. Las diferencias observadas en la incidencia de trombosis y complicaciones relacionadas, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los que formaban parte del grupo de control, no permiten explicar los resultados de supervivencia global observados en los ensayos.

También se ha realizado una revisión sistemática de los datos de más de 9.000 pacientes con cáncer que participaban en un total de 57 ensayos clínicos. En esta revisión se obtuvo un *hazard ratio* (índice de riesgo) para la supervivencia global de 1,08 en favor de los grupos control (IC 95%: 0,99, 1,18; 42 ensayos y 8.167 pacientes). Se observó un aumento del riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 ensayos y 6.769 pacientes) en pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante. Existe, por lo tanto, una evidencia sólida que sugiere que los pacientes con cáncer que son tratados con eritropoyetina humana recombinante pueden sufrir un daño significativo. El grado en que estos resultados pueden relacionarse con la administración de eritropoyetina humana recombinante a pacientes con cáncer tratados con quimioterapia para alcanzar concentraciones de hemoglobina inferiores a 13 g/dl no se conoce con exactitud, debido a que en los datos revisados se incluyeron pocos pacientes con estas características.

No se han investigado los resultados en términos de supervivencia y progresión del tumor en pacientes con cáncer que están recibiendo tratamiento con Dynepo para la anemia asociada a insuficiencia renal crónica. No está claro hasta qué punto los resultados observados en los ensayos clínicos anteriormente comentados podrían ser aplicables a esta población de pacientes; sobre todo teniendo en cuenta que las dosis administradas en la indicación renal son más bajas que las empleadas en la indicación de cáncer.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la eritropoyetina tras la administración de epoetina delta se ha estudiado tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia renal crónica. Tras las dosis intravenosas, el volumen de distribución se aproxima al volumen sanguíneo total y oscila entre 0,063 y 0,097 l/kg. La semivida de eliminación varía de 4,7 a 13,2 horas en los pacientes. La semivida es aproximadamente un 50% menor en individuos sanos. Las concentraciones plasmáticas medibles de eritropoyetina se mantienen durante al menos 24 horas tras la administración de dosis que oscilan entre 50 UI y 300 UI/kg. La exposición a eritropoyetina tras la administración de epoetina delta aumenta

proporcionalmente en pacientes a los que se les administran dosis intravenosas de 50 UI/kg a 300 UI/kg. No se observó acumulación de epoetina delta tras repetir la administración intravenosa tres veces en semana. Los picos de concentración plasmática cuando se administra epoetina delta por vía subcutánea, se alcanzan entre la 8 y las 36 horas tras la inyección. La semivida de epoetina delta cuando se administra por vía subcutánea se prolonga en comparación con la vía de administración intravenosa y varía entre 27 y 33 horas. La biodisponibilidad de la epoetina delta administrada por vía subcutánea es de entre 26 y 36%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en animales tanto con Dynepo como con epoetina alfa en hembras preñadas de ratas y conejos no revelaron efectos teratogénicos, pero demostraron que se producían efectos de clase reversibles relacionados con el crecimiento y la hematopoyesis en la prole.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico, monohidratado
Fosfato sódico dibásico, heptahidratado
Polisorbato 20
Cloruro sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Las jeringas precargadas sin abrir pueden mantenerse sin refrigerar por debajo de 25°C durante un período máximo de 5 días. La fecha de caducidad revisada para el almacenamiento por debajo de 25°C no debe superar la fecha de caducidad fijada conforme al periodo de validez de 24 meses. Tras 5 días de almacenamiento por debajo de 25°C, las jeringas precargadas deben desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio de tipo I, con tapón de caucho bromobutílico, aguja de acero inoxidable de calibre 27 con un protector de goma natural rígida y poliestireno, un émbolo de poliestireno y un protector de seguridad para la aguja. Se presenta en envases de 6 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

Cuando se administre por vía subcutánea, el lugar de la inyección debe cambiarse en cada administración.

Examinar la jeringuilla precargada antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si su consistencia es similar a la del agua. No agitar la jeringuilla. Una agitación vigorosa prolongada podría desnaturalizar el principio activo.

La jeringa está premontada con un protector de seguridad para la aguja que previene lesiones por pinchazos. Esto no afecta al funcionamiento normal de la jeringa, que se puede girar dentro del dispositivo. Administre la cantidad necesaria. Una vez finalizada la administración, el protector de seguridad para la aguja cubrirá la aguja al soltar el émbolo. Deje que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que la aguja quede totalmente protegida.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/011

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/03/2002
Fecha de la última renovación: 18/03/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 8.000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jeringa precargada que contiene 8.000 UI por dosis de 0,4 ml (20.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta. La epoetina delta se produce en células humanas (HT-1080) por tecnología de activación de genes.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente, incolora y parecida al agua.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dynepo está indicado en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos. Puede utilizarse en pacientes sometidos a diálisis o en pacientes no sometidos a diálisis.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Dynepo debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la anemia asociada a IRC.

La posología de Dynepo debe ajustarse individualmente para mantener el nivel de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de anemia. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y del estado de cada paciente. Dynepo se debe administrar por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) y 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un período de 4 semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Dynepo que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Ajuste de la dosis

La dosis inicial es de 50 UI/kg tres veces a la semana si se administra por vía intravenosa y de 50 UI/kg dos veces a la semana si se administra por vía subcutánea.

Puede que no sea necesario utilizar eritropoyetina durante los tres primeros meses tras el comienzo de la diálisis peritoneal, debido al incremento de hemoglobina que a menudo se produce durante este período.

Debe esperarse el tiempo suficiente para determinar la respuesta del paciente a una dosis de Dynepo antes de ajustar la dosis. Debido al tiempo necesario para la eritropoyesis puede pasar un intervalo de aproximadamente 4 semanas, entre el momento de ajuste de la dosis (inicio, incremento, reducción o interrupción) y un cambio significativo en el nivel de hemoglobina. Por lo tanto, el ajuste de la dosis no debe hacerse más de una vez al mes, a menos que esté clínicamente indicado.

La dosis debe reducirse en un 25%-50% o bien suspender temporalmente el tratamiento, volviendo a reiniciarlo con una dosis más baja si:

- El nivel de hemoglobina es ≥ 12 g/dl o
- La tasa de aumento de hemoglobina es > 2 g/dl en un período de 4 semanas.

La dosis debe aumentarse en un 25%-50% si:

- El nivel de hemoglobina es < 10 g/dl
- La tasa de aumento de hemoglobina es $< 0,7$ g/dl en un período de 4 semanas.

Administración

Dynepo se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Puede autoadministrarse por vía subcutánea tras recibir, por parte de un profesional médico, la formación necesaria.

La dosis semanal necesaria de Dynepo es menor cuando Dynepo se administra por vía subcutánea que cuando se administra por vía intravenosa.

Para la inyección subcutánea, hay que introducir perpendicularmente y en toda su longitud la aguja en un pliegue de la piel que se sujeta con el pulgar y el dedo índice durante toda la inyección.

Desechar la jeringa después de su único uso.

Poblaciones especiales

Dynepo no está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer.

No es necesario realizar un ajuste especial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con anemia de células falciformes homocigóticas y con insuficiencia renal deberán, cuando fuera posible, mantener una concentración de hemoglobina entre 7 y 9 g/dl.

La experiencia en niños es limitada.

Debido a la limitada experiencia, no se puede determinar la eficacia y seguridad de Dynepo en pacientes con alteración de la función hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipertensión no controlada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección 4.2.

En los ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Hipertensión

La mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un historial de hipertensión. Los pacientes tratados con Dynepo pueden experimentar un aumento de la presión sanguínea o un empeoramiento de la hipertensión existente.

Por tanto, en pacientes tratados con Dynepo, debe tenerse especial cuidado y monitorizar estrechamente rca y controlar la presión sanguínea. Antes de iniciar la terapia y durante la misma, debe controlarse adecuadamente la presión sanguínea para evitar complicaciones como la encefalopatía hipertensiva y complicaciones relacionadas (convulsiones, ictus). Si aparecen estas reacciones será necesaria la atención inmediata de un médico y someter al paciente a cuidados intensivos. Se debe prestar especial atención a dolores de cabeza agudos repentinos tipo migraña que son una posible señal de aviso.

El aumento de la presión sanguínea puede requerir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o un aumento de la dosis de la medicación antihipertensiva ya existente. Además, será necesario considerar una reducción de la dosis administrada de Dynepo. Si los valores de presión sanguínea permanecen altos, puede ser necesario interrumpir, de forma transitoria el tratamiento con Dynepo. Una vez que la hipertensión esté controlada con una terapia más intensiva, se podrá reestablecer el tratamiento con Dynepo a una dosis reducida.

Evaluación de los niveles de hierro

Durante la terapia con Dynepo, puede desarrollarse una deficiencia de hierro funcional o absoluta. Esta es la causa más común de respuesta incompleta a un tratamiento con eritropoyetina. Por tanto, antes y durante el tratamiento con Dynepo, deben evaluarse los niveles de hierro almacenado del paciente incluyendo el índice de saturación de transferrina y los niveles de ferritina sérica. El índice de saturación de la transferrina debe ser de al menos el 20% y la ferritina debe ser de al menos 100 µg/l. Si la saturación de transferrina cae por debajo del 20%, o si la ferritina cae por debajo de 100 µg/l, debe administrarse hierro. Prácticamente todos los pacientes necesitarán un suplemento de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina y los niveles de ferritina en valores que permitan tolerar adecuadamente la eritropoyesis estimulada por Dynepo.

Aquellos pacientes con baja respuesta o con anemia resistente a la administración de epoetina, que no respondan a 20.000 UI/semana, deben ser estudiados y remitidos al hematólogo..

En los pacientes con niveles altos de hierro con una respuesta inadecuada al tratamiento con Dynepo, se deben evaluar y tratar, si fuera apropiado, las siguientes condiciones:

- infección /inflamación
- pérdida oculta de sangre
- Hiperparatiroidismo/osteitis fibrosa quística
- Intoxicación por aluminio
- Hemoglobinopatías tales como talasemia o anemia de células falciformes
- Deficiencias vitamínicas, de ácido fólico o de vitamina B12
- Hemólisis
- Enfermedades malignas incluyendo mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico
- Malnutrición

Pruebas de laboratorio

Se recomienda realizar de forma regular un recuento sanguíneo completo y un recuento de plaquetas.

Los niveles de hemoglobina deben determinarse una vez a la semana hasta que estos se estabilicen en el rango recomendado y se haya establecido la dosis de mantenimiento. Después de cualquier ajuste de

la dosis, deberán también determinarse semanalmente los niveles de hemoglobina hasta que se estabilicen en el rango previsto. Posteriormente, el nivel de hemoglobina debe determinarse a intervalos regulares.

Los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros, deben determinarse de forma regular durante el tratamiento con Dynepo.

Otras

Aunque no se han observado con Dynepo, dado que con las eritropoyetinas pueden aparecer reacciones anafilactoides, se recomienda que la primera dosis se administre bajo supervisión médica.

El uso de Dynepo en pacientes nefroescleróticos que no se han sometido todavía a diálisis debe definirse de forma individual ya que no puede descartarse con certeza una posible aceleración de la progresión de la insuficiencia renal.

Los pacientes tratados con Dynepo pueden necesitar, durante la hemodiálisis un aumento del tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de coágulos en la fístula arteriovenosa.

El uso incorrecto de eritropoyetina en voluntarios sanos puede producir un aumento excesivo de hemoglobina y del hematocrito. Esto puede asociarse con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En los ensayos clínicos no se han notificado interacciones durante el tratamiento con Dynepo.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Debe considerarse, en caso de que se utilice durante el embarazo, la administración simultánea de complementos de hierro a la madre.

Lactancia: Se desconoce si Dynepo se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos compuestos se excretan en la leche materna, se debe aconsejar precaución cuando se administre Dynepo en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dynepo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Se puede esperar que aproximadamente el 10% de los pacientes sufran una reacción adversa al medicamento. Las más frecuentes son hipertensión, trombosis relacionada con los accesos vasculares y dolor de cabeza. La experiencia clínica con epoetinas sugiere que el riesgo de hipertensión y trombosis puede reducirse ajustando la dosis para mantener los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

En la siguiente tabla se presentan las frecuencia de las reacciones adversas que se experimentaron durante el tratamiento con Dynepo. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	<u>Raro</u> ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Policitemia Trombocitosis	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Convulsiones
Trastornos vasculares	Hipertensión		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		Prurito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis relacionada con los accesos vasculares	Dolor Reacción en el punto de inyección (p. ej.: dolor, hemorragia) Síndrome gripal	

Se han observado aumentos en los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima de epoetina delta que puede administrarse de forma segura en dosis única o en dosis múltiple.

El tratamiento puede producir policitemia si no se controla cuidadosamente la hemoglobina/hematocrito y se ajusta la dosis apropiadamente. Si se supera el rango recomendado, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con epoetina delta hasta que los valores de hemoglobina /hematocrito estén dentro del rango recomendado. Se puede reiniciar el tratamiento con epoetina delta con una dosis menor (ver sección 4.2).

En caso de aparecer policitemia grave, pueden estar indicados métodos convencionales (flebotomía) para reducir el nivel de hemoglobina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antianémico, código ATC: B03XA.

La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus precursores celulares (células madre). Actúa como factor estimulador de la mitosis y como hormona de diferenciación.

La eficacia biológica de la eritropoyetina se ha demostrado tras la administración intravenosa y subcutánea en varios modelos de animales in vivo (ratas y perros). Tras la administración de epoetina delta, el número de eritrocitos, los valores de hemoglobina y el recuento de reticulocitos aumentan así como la tasa de incorporación de ^{59}Fe .

Durante los ensayos clínicos no ha habido indicios de desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la epoetina delta en humanos.

Cuando se interrumpe la administración, los parámetros eritropoyéticos retornan a sus valores basales durante el período de recuperación de 1-3 meses. La administración subcutánea da lugar a un comportamiento de estimulación eritropoyética similar al obtenido tras la administración intravenosa.

Pacientes con cáncer

Dynepo no está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a cáncer.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversas células tumorales.

No existe información suficiente que permita determinar si la utilización de eritropoyetinas tiene un efecto adverso sobre el tiempo hasta la progresión del tumor o sobre la supervivencia libre de progresión.

Se ha estudiado la supervivencia y la progresión tumoral en cinco ensayos controlados que incluyeron a 2833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble-ciego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. Dos de los ensayos reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia. El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar fue > 13 g/dl en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dl en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la supervivencia global, entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, los *hazard ratios* (índice de riesgo) oscilaron entre 1,25 y 2,47 en favor de los controles. En todos estos ensayos se ha observado un aumento de la mortalidad inexplicable y estadísticamente significativo en pacientes que presentaban anemia asociada con diversos tipos frecuentes de cáncer y que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos control. Las diferencias observadas en la incidencia de trombosis y complicaciones relacionadas, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los que formaban parte del grupo de control, no permiten explicar los resultados de supervivencia global observados en los ensayos.

También se ha realizado una revisión sistemática de los datos de más de 9.000 pacientes con cáncer que participaban en un total de 57 ensayos clínicos. En esta revisión se obtuvo un *hazard ratio* (índice de riesgo) para la supervivencia global de 1,08 en favor de los grupos control (IC 95%: 0,99, 1,18; 42 ensayos y 8.167 pacientes). Se observó un aumento del riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 ensayos y 6.769 pacientes) en pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante. Existe, por lo tanto, una evidencia sólida que sugiere que los pacientes con cáncer que son tratados con eritropoyetina humana recombinante pueden sufrir un daño significativo. El grado en que estos resultados pueden relacionarse con la administración de eritropoyetina humana recombinante a pacientes con cáncer tratados con quimioterapia para alcanzar concentraciones de hemoglobina inferiores a 13 g/dl no se conoce con exactitud, debido a que en los datos revisados se incluyeron pocos pacientes con estas características.

No se han investigado los resultados en términos de supervivencia y progresión del tumor en pacientes con cáncer que están recibiendo tratamiento con Dynepo para la anemia asociada a insuficiencia renal crónica. No está claro hasta qué punto los resultados observados en los ensayos clínicos anteriormente comentados podrían ser aplicables a esta población de pacientes; sobre todo teniendo en cuenta que las dosis administradas en la indicación renal son más bajas que las empleadas en la indicación de cáncer.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la eritropoyetina tras la administración de epoetina delta se ha estudiado tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia renal crónica. Tras las dosis intravenosas, el volumen de distribución se aproxima al volumen sanguíneo total y oscila entre 0,063 y 0,097 l/kg. La semivida de eliminación varía de 4,7 a 13,2 horas en los pacientes. La semivida es aproximadamente un 50% menor en individuos sanos. Las concentraciones plasmáticas medibles de eritropoyetina se mantienen durante al menos 24 horas tras la administración de dosis que oscilan entre 50 UI y 300 UI/kg. La exposición a eritropoyetina tras la administración de epoetina delta aumenta

proporcionalmente en pacientes a los que se les administran dosis intravenosas de 50 UI/kg a 300 UI/kg. No se observó acumulación de epoetina delta tras repetir la administración intravenosa tres veces en semana. Los picos de concentración plasmática cuando se administra epoetina delta por vía subcutánea, se alcanzan entre la 8 y las 36 horas tras la inyección. La semivida de epoetina delta cuando se administra por vía subcutánea se prolonga en comparación con la vía de administración intravenosa y varía entre 27 y 33 horas. La biodisponibilidad de la epoetina delta administrada por vía subcutánea es de entre 26 y 36%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en animales tanto con Dynepo como con epoetina alfa en hembras preñadas de ratas y conejos no revelaron efectos teratogénicos, pero demostraron que se producían efectos de clase reversibles relacionados con el crecimiento y la hematopoyesis en la prole.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico, monohidratado
Fosfato sódico dibásico, heptahidratado
Polisorbato 20
Cloruro sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Las jeringas precargadas sin abrir pueden mantenerse sin refrigerar por debajo de 25°C durante un período máximo de 5 días. La fecha de caducidad revisada para el almacenamiento por debajo de 25°C no debe superar la fecha de caducidad fijada conforme al periodo de validez de 24 meses. Tras 5 días de almacenamiento por debajo de 25°C, las jeringas precargadas deben desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio de tipo I, con tapón de caucho bromobutílico, aguja de acero inoxidable de calibre 27 con un protector de goma natural rígida y poliestireno, un émbolo de poliestireno y un protector de seguridad para la aguja. Se presenta en envases de 6 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

Cuando se administre por vía subcutánea, el lugar de la inyección debe cambiarse en cada administración.

Examinar la jeringuilla precargada antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si su consistencia es similar a la del agua. No agitar la jeringuilla. Una agitación vigorosa prolongada podría desnaturalizar el principio activo.

La jeringa está premontada con un protector de seguridad para la aguja que previene lesiones por pinchazos. Esto no afecta al funcionamiento normal de la jeringa, que se puede girar dentro del dispositivo. Administre la cantidad necesaria. Una vez finalizada la administración, el protector de seguridad para la aguja cubrirá la aguja al soltar el émbolo. Deje que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que la aguja quede totalmente protegida.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/012

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/03/2002
Fecha de la última renovación: 18/03/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 10.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jeringa precargada que contiene 10.000 UI por dosis de 0,5 ml (20.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta. La epoetina delta se produce en células humanas (HT-1080) por tecnología de activación de genes.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente, incolora y parecida al agua.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dynepo está indicado en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos. Puede utilizarse en pacientes sometidos a diálisis o en pacientes no sometidos a diálisis.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Dynepo debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la anemia asociada a IRC.

La posología de Dynepo debe ajustarse individualmente para mantener el nivel de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de anemia. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y del estado de cada paciente. Dynepo se debe administrar por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) y 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un período de 4 semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Dynepo que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Ajuste de la dosis

La dosis inicial es de 50 UI/kg tres veces a la semana si se administra por vía intravenosa y de 50 UI/kg dos veces a la semana si se administra por vía subcutánea.

Puede que no sea necesario utilizar eritropoyetina durante los tres primeros meses tras el comienzo de la diálisis peritoneal, debido al incremento de hemoglobina que a menudo se produce durante este período.

Debe esperarse el tiempo suficiente para determinar la respuesta del paciente a una dosis de Dynepo antes de ajustar la dosis. Debido al tiempo necesario para la eritropoyesis puede pasar un intervalo de aproximadamente 4 semanas, entre el momento de ajuste de la dosis (inicio, incremento, reducción o interrupción) y un cambio significativo en el nivel de hemoglobina. Por lo tanto, el ajuste de la dosis no debe hacerse más de una vez al mes, a menos que esté clínicamente indicado.

La dosis debe reducirse en un 25%-50% o bien suspender temporalmente el tratamiento, volviendo a reiniciarlo con una dosis más baja si:

- El nivel de hemoglobina es ≥ 12 g/dl o
- La tasa de aumento de hemoglobina es > 2 g/dl en un período de 4 semanas.

La dosis debe aumentarse en un 25%-50% si:

- El nivel de hemoglobina es < 10 g/dl
- La tasa de aumento de hemoglobina es $< 0,7$ g/dl en un período de 4 semanas.

Administración

Dynepo se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Puede autoadministrarse por vía subcutánea tras recibir, por parte de un profesional médico, la formación necesaria.

La dosis semanal necesaria de Dynepo es menor cuando Dynepo se administra por vía subcutánea que cuando se administra por vía intravenosa.

Para la inyección subcutánea, hay que introducir perpendicularmente y en toda su longitud la aguja en un pliegue de la piel que se sujeta con el pulgar y el dedo índice durante toda la inyección.

Desechar la jeringa después de su único uso.

Poblaciones especiales

Dynepo no está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer..

No es necesario realizar un ajuste especial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con anemia de células falciformes homocigóticas y con insuficiencia renal deberán, cuando fuera posible, mantener una concentración de hemoglobina entre 7 y 9 g/dl.

La experiencia en niños es limitada.

Debido a la limitada experiencia, no se puede determinar la eficacia y seguridad de Dynepo en pacientes con alteración de la función hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipertensión no controlada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección 4.2.

En los ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Hipertensión

La mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un historial de hipertensión. Los pacientes tratados con Dynepo pueden experimentar un aumento de la presión sanguínea o un empeoramiento de la hipertensión existente.

Por tanto, en pacientes tratados con Dynepo, debe tenerse especial cuidado y monitorizar estrechamente rca y controlar la presión sanguínea. Antes de iniciar la terapia y durante la misma, debe controlarse adecuadamente la presión sanguínea para evitar complicaciones como la encefalopatía hipertensiva y complicaciones relacionadas (convulsiones, ictus). Si aparecen estas reacciones será necesaria la atención inmediata de un médico y someter al paciente a cuidados intensivos. Se debe prestar especial atención a dolores de cabeza agudos repentinos tipo migraña que son una posible señal de aviso.

El aumento de la presión sanguínea puede requerir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o un aumento de la dosis de la medicación antihipertensiva ya existente. Además, será necesario considerar una reducción de la dosis administrada de Dynepo. Si los valores de presión sanguínea permanecen altos, puede ser necesario interrumpir, de forma transitoria el tratamiento con Dynepo. Una vez que la hipertensión esté controlada con una terapia más intensiva, se podrá reestablecer el tratamiento con Dynepo a una dosis reducida.

Evaluación de los niveles de hierro

Durante la terapia con Dynepo, puede desarrollarse una deficiencia de hierro funcional o absoluta. Esta es la causa más común de respuesta incompleta a un tratamiento con eritropoyetina. Por tanto, antes y durante el tratamiento con Dynepo, deben evaluarse los niveles de hierro almacenado del paciente incluyendo el índice de saturación de transferrina y los niveles de ferritina sérica. El índice de saturación de la transferrina debe ser de al menos el 20% y la ferritina debe ser de al menos 100 µg/l. Si la saturación de transferrina cae por debajo del 20%, o si la ferritina cae por debajo de 100 µg/l, debe administrarse hierro. Prácticamente todos los pacientes necesitarán un suplemento de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina y los niveles de ferritina en valores que permitan tolerar adecuadamente la eritropoyesis estimulada por Dynepo.

Aquellos pacientes con baja respuesta o con anemia resistente a la administración de epoetina, que no respondan a 20.000 UI/semana, deben ser estudiados y remitidos al hematólogo.

En los pacientes con niveles altos de hierro con una respuesta inadecuada al tratamiento con Dynepo, se deben evaluar y tratar, si fuera apropiado, las siguientes condiciones:

- infección /inflamación
- pérdida oculta de sangre
- Hiperparatiroidismo/osteitis fibrosa quística
- Intoxicación por aluminio
- Hemoglobinopatías tales como talasemia o anemia de células falciformes
- Deficiencias vitamínicas, de ácido fólico o de vitamina B12
- Hemólisis
- Enfermedades malignas incluyendo mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico
- Malnutrición

Pruebas de laboratorio

Se recomienda realizar de forma regular un recuento sanguíneo completo y un recuento de plaquetas.

Los niveles de hemoglobina deben determinarse una vez a la semana hasta que estos se estabilicen en el rango recomendado y se haya establecido la dosis de mantenimiento. Después de cualquier ajuste de

la dosis, deberán también determinarse semanalmente los niveles de hemoglobina hasta que se estabilicen en el rango previsto. Posteriormente, el nivel de hemoglobina debe determinarse a intervalos regulares.

Los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros, deben determinarse de forma regular durante el tratamiento con Dynepo.

Otras

Aunque no se han observado con Dynepo, dado que con las eritropoyetinas pueden aparecer reacciones anafilactoides, se recomienda que la primera dosis se administre bajo supervisión médica.

El uso de Dynepo en pacientes nefroescleróticos que no se han sometido todavía a diálisis debe definirse de forma individual ya que no puede descartarse con certeza una posible aceleración de la progresión de la insuficiencia renal.

Los pacientes tratados con Dynepo pueden necesitar, durante la hemodiálisis un aumento del tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de coágulos en la fístula arteriovenosa.

El uso incorrecto de eritropoyetina en voluntarios sanos puede producir un aumento excesivo de hemoglobina y del hematocrito. Esto puede asociarse con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En los ensayos clínicos no se han notificado interacciones durante el tratamiento con Dynepo.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Debe considerarse, en caso de que se utilice durante el embarazo, la administración simultánea de complementos de hierro a la madre.

Lactancia: Se desconoce si Dynepo se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos compuestos se excretan en la leche materna, se debe aconsejar precaución cuando se administre Dynepo en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dynepo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Se puede esperar que aproximadamente el 10% de los pacientes sufran una reacción adversa al medicamento. Las más frecuentes son hipertensión, trombosis relacionada con los accesos vasculares y dolor de cabeza. La experiencia clínica con epoetinas sugiere que el riesgo de hipertensión y trombosis puede reducirse ajustando la dosis para mantener los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

En la siguiente tabla se presentan las frecuencia de las reacciones adversas que se experimentaron durante el tratamiento con Dynepo. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	<u>Raro</u> ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Policitemia Trombocitosis	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Convulsiones
Trastornos vasculares	Hipertensión		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		Prurito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis relacionada con los accesos vasculares	Dolor Reacción en el punto de inyección (p. ej.: dolor, hemorragia) Síndrome gripal	

Se han observado aumentos en los valores de creatinina y potasio en suero, entre otros (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima de epoetina delta que puede administrarse de forma segura en dosis única o en dosis múltiple.

El tratamiento puede producir policitemia si no se controla cuidadosamente la hemoglobina/hematocrito y se ajusta la dosis apropiadamente. Si se supera el rango recomendado, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con epoetina delta hasta que los valores de hemoglobina /hematocrito estén dentro del rango recomendado. Se puede reiniciar el tratamiento con epoetina delta con una dosis menor (ver sección 4.2).

En caso de aparecer policitemia grave, pueden estar indicados métodos convencionales (flebotomía) para reducir el nivel de hemoglobina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antianémico, código ATC: B03XA.

La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus precursores celulares (células madre). Actúa como factor estimulador de la mitosis y como hormona de diferenciación.

La eficacia biológica de la eritropoyetina se ha demostrado tras la administración intravenosa y subcutánea en varios modelos de animales in vivo (ratas y perros). Tras la administración de epoetina delta, el número de eritrocitos, los valores de hemoglobina y el recuento de reticulocitos aumentan así como la tasa de incorporación de ^{59}Fe .

Durante los ensayos clínicos no ha habido indicios de desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la epoetina delta en humanos.

Cuando se interrumpe la administración, los parámetros eritropoyéticos retornan a sus valores basales durante el período de recuperación de 1-3 meses. La administración subcutánea da lugar a un comportamiento de estimulación eritropoyética similar al obtenido tras la administración intravenosa.

Pacientes con cáncer

Dynepo no está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a cáncer.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de hemáties. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversas células tumorales.

No existe información suficiente que permita determinar si la utilización de eritropoyetinas tiene un efecto adverso sobre el tiempo hasta la progresión del tumor o sobre la supervivencia libre de progresión.

Se ha estudiado la supervivencia y la progresión tumoral en cinco ensayos controlados que incluyeron a 2833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble-ciego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. Dos de los ensayos reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia. El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar fue > 13 g/dl en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dl en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la supervivencia global, entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, los *hazard ratios* (índice de riesgo) oscilaron entre 1,25 y 2,47 en favor de los controles. En todos estos ensayos se ha observado un aumento de la mortalidad inexplicable y estadísticamente significativo en pacientes que presentaban anemia asociada con diversos tipos frecuentes de cáncer y que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos control. Las diferencias observadas en la incidencia de trombosis y complicaciones relacionadas, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los que formaban parte del grupo de control, no permiten explicar los resultados de supervivencia global observados en los ensayos.

También se ha realizado una revisión sistemática de los datos de más de 9.000 pacientes con cáncer que participaban en un total de 57 ensayos clínicos. En esta revisión se obtuvo un *hazard ratio* (índice de riesgo) para la supervivencia global de 1,08 en favor de los grupos control (IC 95%: 0,99, 1,18; 42 ensayos y 8.167 pacientes). Se observó un aumento del riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 ensayos y 6.769 pacientes) en pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante. Existe, por lo tanto, una evidencia sólida que sugiere que los pacientes con cáncer que son tratados con eritropoyetina humana recombinante pueden sufrir un daño significativo. El grado en que estos resultados pueden relacionarse con la administración de eritropoyetina humana recombinante a pacientes con cáncer tratados con quimioterapia para alcanzar concentraciones de hemoglobina inferiores a 13 g/dl no se conoce con exactitud, debido a que en los datos revisados se incluyeron pocos pacientes con estas características.

No se han investigado los resultados en términos de supervivencia y progresión del tumor en pacientes con cáncer que están recibiendo tratamiento con Dynepo para la anemia asociada a insuficiencia renal crónica. No está claro hasta qué punto los resultados observados en los ensayos clínicos anteriormente comentados podrían ser aplicables a esta población de pacientes; sobre todo teniendo en cuenta que las dosis administradas en la indicación renal son más bajas que las empleadas en la indicación de cáncer.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la eritropoyetina tras la administración de epoetina delta se ha estudiado tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia renal crónica. Tras las dosis intravenosas, el volumen de distribución se aproxima al volumen sanguíneo total y oscila entre 0,063 y 0,097 l/kg. La semivida de eliminación varía de 4,7 a 13,2 horas en los pacientes. La semivida es aproximadamente un 50% menor en individuos sanos. Las concentraciones plasmáticas medibles de eritropoyetina se mantienen durante al menos 24 horas tras la administración de dosis que oscilan entre 50 UI y 300 UI/kg. La exposición a eritropoyetina tras la administración de epoetina delta aumenta

proporcionalmente en pacientes a los que se les administran dosis intravenosas de 50 UI/kg a 300 UI/kg. No se observó acumulación de epoetina delta tras repetir la administración intravenosa tres veces en semana. Los picos de concentración plasmática cuando se administra epoetina delta por vía subcutánea, se alcanzan entre la 8 y las 36 horas tras la inyección. La semivida de epoetina delta cuando se administra por vía subcutánea se prolonga en comparación con la vía de administración intravenosa y varía entre 27 y 33 horas. La biodisponibilidad de la epoetina delta administrada por vía subcutánea es de entre 26 y 36%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en animales tanto con Dynepo como con epoetina alfa en hembras preñadas de ratas y conejos no revelaron efectos teratogénicos, pero demostraron que se producían efectos de clase reversibles relacionados con el crecimiento y la hematopoyesis en la prole.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico, monohidratado
Fosfato sódico dibásico, heptahidratado
Polisorbato 20
Cloruro sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Las jeringas precargadas sin abrir pueden mantenerse sin refrigerar por debajo de 25°C durante un período máximo de 5 días. La fecha de caducidad revisada para el almacenamiento por debajo de 25°C no debe superar la fecha de caducidad fijada conforme al periodo de validez de 24 meses. Tras 5 días de almacenamiento por debajo de 25°C, las jeringas precargadas deben desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio de tipo I, con tapón de caucho bromobutílico, aguja de acero inoxidable de calibre 27 con un protector de goma natural rígida y poliestireno, un émbolo de poliestireno y un protector de seguridad para la aguja. Se presenta en envases de 6 jeringas precargadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

Cuando se administre por vía subcutánea, el lugar de la inyección debe cambiarse en cada administración.

Examinar la jeringuilla precargada antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si su consistencia es similar a la del agua. No agitar la jeringuilla. Una agitación vigorosa prolongada podría desnaturalizar el principio activo.

La jeringa está premontada con un protector de seguridad para la aguja que previene lesiones por pinchazos. Esto no afecta al funcionamiento normal de la jeringa, que se puede girar dentro del dispositivo. Administre la cantidad necesaria. Una vez finalizada la administración, el protector de seguridad para la aguja cubrirá la aguja al soltar el émbolo. Deje que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que la aguja quede totalmente protegida.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/03/2002
Fecha de la última renovación: 18/03/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA
LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede

• **OTRAS CONDICIONES**

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a llevar a cabo los estudios y las actividades de farmacovigilancia adicionales detallados en el Plan de Farmacovigilancia.

Se debe proporcionar un Plan de Gestión de Riesgos actualizado, de acuerdo con las directriz del CHMP sobre sistemas de gestión de riesgos para medicamentos de uso humano, con la salvedad de las actualizaciones anuales del Plan de Gestión de Riesgos que deben proporcionarse, de forma rutinaria, hasta que comience el ciclo de PSUR presentados cada tres años.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 1.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
Epoetina delta

2. PRINCIPIO ACTIVO

Jeringa precargada que contiene 1.000 UI por dosis de 0,5 ml (2.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico heptahidratado, cloruro sódico, polisorbato 20 y agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 0,5 ml de epoetina delta en jeringa precargada: envase de 6 unidades.

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE LA ESPECIALIDAD DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar sólo soluciones claras e incoloras. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para un solo uso. No utilizar el líquido sobrante.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dynepo 1000

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 1.000 UI/ 0,5 ml
Injectable
Epoetina delta

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACION

Dynepo 1.000 UI/0,5 ml
Inyectable
Epoetina delta
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml (2.000 UI/ml)

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 2.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
Epoetina delta

2. PRINCIPIO ACTIVO

Jeringa precargada que contiene 2.000 UI por dosis de 0,5 ml (4.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico heptahidratado, cloruro sódico, polisorbato 20 y agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 0,5 ml de epoetina delta en jeringa precargada: envase de 6 unidades.

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE LA ESPECIALIDAD DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar sólo soluciones claras e incoloras. Leer el prospecto antes de su uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para un solo uso. No utilizar el líquido sobrante.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dynepo 2000

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 2.000 UI/ 0,5 ml
Injectable
Epoetina delta

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACION

Dynepo 2.000 UI/0,5 ml
Injectable
Epoetina delta
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml (4.000 UI/ml)

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 3.000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada
Epoetina delta

2. PRINCIPIO ACTIVO

Jeringa precargada que contiene 3.000 UI por dosis de 0,3 ml (10.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico heptahidratado, cloruro sódico, polisorbato 20 y agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 0,3 ml de epoetina delta en jeringa precargada: envase de 6 unidades.

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE LA ESPECIALIDAD DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar sólo soluciones claras e incoloras. Leer el prospecto antes de su uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para un solo uso. No utilizar el líquido sobrante.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dynepo 3000

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 3.000 UI/ 0,3 ml
Injectable
Epoetina delta

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACION

Dynepo 3.000 UI/0,3 ml
Inyectable
Epoetina delta
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

0,3 ml (10.000 UI/ml)

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 4.000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada
Epoetina delta

2. PRINCIPIO ACTIVO

Jeringa precargada que contiene 4.000 UI por dosis de 0,4 ml (10.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico heptahidratado, cloruro sódico, polisorbato 20 y agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 0,4 ml de epoetina delta en jeringa precargada: envase de 6 unidades.

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE LA ESPECIALIDAD DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar sólo soluciones claras e incoloras. Leer el prospecto antes de su uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para un solo uso. No utilizar el líquido sobrante.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dynepo 4000

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 4.000 UI/ 0,4 ml
Injectable
Epoetina delta

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACION

Dynepo 4.000 UI/0,4 ml
Inyectable
Epoetina delta
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

0,4 ml (10.000 UI/ml)

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 5.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
Epoetina delta

2. PRINCIPIO ACTIVO

Jeringa precargada que contiene 5.000 UI por dosis de 0,5 ml (10.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico heptahidratado, cloruro sódico, polisorbato 20 y agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 0,5 ml de epoetina delta en jeringa precargada: envase de 6 unidades.

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE LA ESPECIALIDAD DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar sólo soluciones claras e incoloras. Leer el prospecto antes de su uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para un solo uso. No utilizar el líquido sobrante.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dynepo 5000

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 5.000 UI/ 0,5 ml
Inyectable
Epoetina delta

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACION

Dynepo 5.000 UI/0,5 ml
Inyectable
Epoetina delta
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml (10.000 UI/ml)

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 6.000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada
Epoetina delta

2. PRINCIPIO ACTIVO

Jeringa precargada que contiene 6.000 UI por dosis de 0,3 ml (20.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico heptahidratado, cloruro sódico, polisorbato 20 y agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 0,3 ml de epoetina delta en jeringa precargada: envase de 6 unidades.

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE LA ESPECIALIDAD DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar sólo soluciones claras e incoloras. Leer el prospecto antes de su uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para un solo uso. No utilizar el líquido sobrante.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dynepo 6000

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 6.000 UI/ 0,3 ml
Injectable
Epoetina delta

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACION

Dynepo 6.000 UI/0,3 ml
Inyectable
Epoetina delta
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

0,3 ml (20.000 UI/ml)

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 8.000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada
Epoetina delta

2. PRINCIPIO ACTIVO

Jeringa precargada que contiene 8.000 UI por dosis de 0,4 ml (20.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico heptahidratado, cloruro sódico, polisorbato 20 y agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 0,4 ml de epoetina delta en jeringa precargada: envase de 6 unidades.

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE LA ESPECIALIDAD DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar sólo soluciones claras e incoloras. Leer el prospecto antes de su uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para un solo uso. No utilizar el líquido sobrante.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dynepo 8000

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 8.000 UI/ 0,4 ml
Injectable
Epoetina delta

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACION

Dynepo 8.000 UI/0,4 ml
Injectable
Epoetina delta
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

0,4 ml (20.000 UI/ml)

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 10.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
Epoetina delta

2. PRINCIPIO ACTIVO

Jeringa precargada que contiene 10.000 UI por dosis de 0,5 ml (20.000 UI/ml) de principio activo epoetina delta.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico heptahidratado, cloruro sódico, polisorbato 20 y agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 0,5 ml de epoetina delta en jeringa precargada: envase de 6 unidades.

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE LA ESPECIALIDAD DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar sólo soluciones claras e incoloras. Leer el prospecto antes de su uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para un solo uso. No utilizar el líquido sobrante.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/211/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dynepo 10000

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynepo 10.000 UI/ 0,5 ml
Injectable
Epoetina delta

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACION

Dynepo 10.000 UI/0,5 ml
Inyectable
Epoetina delta
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml (20.000 UI/ml)

6. OTROS

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO– INFORMACION PARA EL USUARIO

Dynepo 1.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
Dynepo 2.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
Dynepo 3.000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada
Dynepo 4.000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada
Dynepo 5.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
Dynepo 6.000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada
Dynepo 8.000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada
Dynepo 10.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
Epoetina delta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Dynepo y para qué se utiliza
2. Antes de usar Dynepo
3. Cómo usar Dynepo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dynepo
6. Información adicional

1. QUÉ ES DYNEPO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Epoetina delta es una eritropoyetina humana fabricada por un proceso tecnológico denominado activación genética, que utiliza una línea celular humana. La epoetina delta es una hormona que estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea. Los glóbulos rojos son muy importantes ya que contienen hemoglobina, una proteína que distribuye oxígeno en su cuerpo.

Dynepo se usa para tratar los síntomas de la anemia (que incluyen cansancio, debilidad y dificultad para respirar) asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes adultos. La anemia es una enfermedad de la sangre que se caracteriza por una reducción del número de glóbulos rojos en la sangre, Dynepo se puede utilizar en pacientes sometidos a diálisis (una técnica para eliminar sustancias tóxicas de su sangre) o en pacientes no sometidos a diálisis.

2. ANTES DE USAR DYNEPO

No use Dynepo

- si es alérgico (hipersensible) a epoetina delta o a cualquiera de los demás componentes de Dynepo.
- si tiene dificultades para controlar su presión sanguínea.

Tenga especial cuidado con Dynepo

Su médico comprobará que su nivel hemoglobina se mantiene dentro del intervalo deseado de entre 10 y 12 g/dl y, para ello, es posible que tenga que cambiar la dosis de Dynepo que recibe. En algunas ocasiones, sus valores individuales de hemoglobina pueden ser superiores o inferiores a este nivel recomendado. Su médico le indicará la pauta posológica adecuada para evitar que la concentración de

hemoglobina se mantenga de forma continuada por encima de 12 g/dl, puesto que en esta situación existe un mayor riesgo de que sufra efectos adversos cardiovasculares (p. ej.: ataques al corazón).

Debe controlar su presión sanguínea antes y durante el tratamiento con Dynepo. Si su presión sanguínea aumenta, su médico deberá recetarle un medicamento para reducir la presión sanguínea o aumentarle la dosis del medicamento que esté ya tomando para reducir su presión sanguínea. Puede ser también necesario reducir su dosis de Dynepo o interrumpir el tratamiento durante un corto período de tiempo.

Si tiene un fuerte dolor de cabeza, un dolor de cabeza punzante, tipo migraña, o convulsiones debe acudir inmediatamente a su médico. Podría ser consecuencia de un aumento elevado de su presión sanguínea.

Su médico le medirá los niveles de hierro en sangre durante el tratamiento con Dynepo y puede darle suplementos de hierro.

Su médico medirá los niveles de diferentes parámetros químicos en su sangre incluyendo: creatinina (una proteína) y potasio.

Durante la diálisis, frecuentemente se necesita un aumento de la dosis del tratamiento anticoagulante ya que el aumento de glóbulos rojos puede causar un bloqueo de los tubos de diálisis.

Dynepo puede no ser adecuado para pacientes menores de 18 años o para pacientes con problemas renales y hepáticos.

Dynepo no debe utilizarse en personas sanas. Pueden aparecer reacciones adversas en el corazón y en las venas, que pueden llegar a ser mortales.

Dynepo no está aprobado para su uso en pacientes con cáncer.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Sin embargo, hasta ahora, no se han notificado interacciones con otros medicamentos durante el tratamiento con Dynepo.

Uso de Dynepo con los alimentos y bebidas

Los alimentos y bebidas no afectan al tratamiento con Dynepo.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está usted embarazada, planea estarlo o si está dando el pecho.

Su médico considerará cual es el mejor tratamiento para usted durante su embarazo.

Conducción y uso de máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. CÓMO USAR DYNEPO

Su médico tendrá experiencia en el tratamiento de la insuficiencia renal y en el uso de eritropoyetina. Su primera dosis le será administrada bajo supervisión médica ya que, raramente, pueden aparecer reacciones de tipo alérgico.

Dynepo puede administrarse por vía intravenosa (en vena) o por vía subcutánea (bajo la piel). En pacientes no sometidos a hemodiálisis, cuando no se dispone fácilmente de un acceso intravenoso, Dynepo se administra generalmente por vía subcutánea.

Cuando se administra por vía subcutánea el lugar de inyección debe cambiarse cada vez.

Su dosis de Dynepo la determinará su médico y la ajustará individualmente de acuerdo a sus necesidades personales.

Su médico comprobará que su nivel de hemoglobina se mantiene dentro del intervalo deseado de entre 10 y 12 g/dl. En algunas ocasiones, sus valores individuales de hemoglobina pueden ser superiores o inferiores a este nivel recomendado. Aún así, su nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dl. Su médico le someterá a un minucioso seguimiento para asegurar se emplea menor dosis de Dynepo necesaria para un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Dynepo indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis inicial habitual es de 50 UI/kg tres veces por semana si se administra por vía intravenosa o de 50 UI/kg dos veces en semana si se administra por vía subcutánea.

Posteriormente su médico decidirá la dosis de mantenimiento para mantener su nivel de hemoglobina en el rango adecuado.

Entre la administración de la dosis y la mejoría de su anemia pueden pasar, aproximadamente, 4 semanas, lo que se debe principalmente al tiempo necesario para la producción de nuevos glóbulos rojos. Su médico probablemente no hará cambios en su dosificación más de una vez al mes. Después de cualquier cambio de la dosis, deberá hacerse análisis de sangre una vez a la semana hasta que su nivel de hemoglobina alcance los valores previstos. Posteriormente sus niveles de hemoglobina se controlarán a intervalos regulares.

El tratamiento con Dynepo es normalmente a largo plazo.

Si usa más Dynepo del que debiera

Dynepo puede administrarse en un rango de dosis muy amplio. Si usted accidentalmente se administra una dosis muy superior, informe a su médico. Puede que sea necesario hacerle un análisis de sangre.

Si olvidó usar Dynepo

No se administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Adminístrese la dosis siguiente en el momento adecuado.

Si se interrumpe el tratamiento con Dynepo

No deje de utilizar Dynepo sin comentar previamente las consecuencias con su médico o farmacéutico.

Cómo autoinyectarse Dynepo

Su médico puede decidir que sería mejor para usted autoinyectarse Dynepo. Su médico le enseñará cómo autoinyectarse. No intente ponerse la inyección usted mismo sin haber recibido formación.

Para información sobre cómo inyectarse Dynepo, lea las instrucciones al final de este prospecto.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Dynepo puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Los efectos adversos más frecuentes (en al menos 1 de cada 10 pacientes) observados con Dynepo son:

- aumento de la presión sanguínea. Incluso los pacientes con una presión sanguínea normal pueden tener un marcado aumento de su presión sanguínea y aquellos que ya tienen la presión sanguínea elevada pueden empeorar (Ver la sección 2. Antes de usar Dynepo).
- Si usted está sometido a hemodiálisis, puede producirse un bloqueo de los tubos de diálisis debido a la mejoría de su anemia (aumento de los glóbulos rojos). Normalmente será necesario aumentar la dosis del tratamiento anticoagulante para evitar que se produzca el bloqueo.
- dolor de cabeza.

Otros efectos adversos que aparecen menos frecuentemente (en al menos 1 de cada 1000 pacientes) incluyen: picor, dolor, reacciones en el punto de inyección (tales como irritación y sangrado), síndrome gripal, diarrea, náuseas.

Se han observado casos de convulsiones de forma rara (en menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

Dynepo también puede causar cambios en los componentes de su sangre. Esto incluye aumento en el número de glóbulos rojos y en el número de plaquetas.

También se pueden producir cambios en los valores de algunos componentes químicos de su sangre lo que incluyen aumento de los niveles de creatinina y de potasio.

5. CONSERVACIÓN DE DYNEPO

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta de la jeringa después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No congelar.

Las jeringas precargadas sin abrir pueden mantenerse sin refrigerar por debajo de 25°C durante un periodo máximo de 5 días. El periodo de 5 días debe terminar antes de la fecha de caducidad que figura en el envase y la etiqueta de la jeringa después de "CAD". Tras 5 días de almacenamiento por debajo de 25°C, las jeringas precargadas deben desecharse.

La solución es clara, incolora y de aspecto parecido al agua, sin partículas visibles. No la use si está turbia o presenta partículas visibles. No agitar la jeringa antes de su uso.

Desechar la jeringa después de su único uso.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Dynepo

- El principio activo es epoetina delta, 0,5 ml de la solución contienen 1.000 UI (Unidades Internacionales) (2.000 UI/ml), 0,5 ml de la solución contienen 2.000 UI (4.000 UI/ml), 0,3 ml de la solución contienen 3.000 UI (10.000 UI/ml), 0,4 ml de la solución contienen 4.000 UI (10.000 UI/ml), 0,5 ml de la solución contienen 5.000 UI (10.000 UI/ml), 0,3 ml de la solución contienen 6.000 UI (20.000 UI/ml), 0,4 ml de la solución contienen 8.000 UI (20.000 UI/ml), o 0,5 ml de la solución contienen 10.000 UI (20.000 UI/ml) de epoetina delta.

- Los demás componentes son: Fosfato sódico monobásico (monohidratado), fosfato sódico dibásico (heptahidratado), polisorbato 20, cloruro sódico y agua para inyectables.

Dynepo contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es , esencialmente “exento de sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Solución para inyección en jeringa precargada.

La dosis de la solución es:

- 1.000 UI en 0,5 ml
- 2.000 UI en 0,5 ml
- 3.000 UI en 0,3 ml
- 4.000 UI en 0,4 ml
- 5.000 UI en 0,5 ml
- 6.000 UI en 0,3 ml
- 8.000 UI en 0,4 ml
- 10.000 UI en 0,5 ml

Se presentan en envases de 6 jeringas precargadas.

Dynepo es una solución inyectable transparente, incolora y con consistencia similar a la del agua que contiene epoetina delta.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

El titular de la autorización de comercialización de Dynepo es Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Reino Unido.

El fabricante es Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Suecia.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien,

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Vereinigtes Königreich/Royaume-Uni, Verenigd
Koninkrijk
Tel.: +44 1256 894 894

**България/Česká Republika/ Danmark/ Eesti/
Ελλάδα/ Ireland/ Ísland/ Κύπρος/ Latvija/
Lietuva/ Magyarország/ Malta/ Nederland/
Norge/ Österreich/ Polska/ România/
Slovenija/ Slovenská Republika/ Suomi/
Sverige/United Kingdom**

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP,
Великобритания/Velká
Británie/Storbritannien/Ühendkuningriik/
Ηνωμένο Βασίλειο/United Kingdom/Bretland/
Lielbritānija/Jungtinė
Karalystė/Nagy-Britannia/Verenigd Koninkrijk/
Storbritannia/Wielka Brytania/Marea
Britanie/Velika Britanija/Vel'ká
Británia/Iso-Britannia/Storbritannien
Tel/Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh: +44 1256 894 894

Deutschland

Shire Deutschland GmbH
Siegburger Str. 229b
50679 Köln
Tel.: + 49 221 802 500

España

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
28008 Madrid
Tel.: +34 91 550 06 91

Luxembourg/Luxemburg

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP,
Vereinigtes Königreich/Royaume-Uni
Tel.: +44 1256 894 894

France

Shire France S.A.
88, rue du Dome
92514 Boulogne-Billancourt Cedex
Tel.: +33 (1) 46 10 90 00

Portugal

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
28008 Madrid, Espanha
Tel.: +34 91 550 06 91

Italia

Shire Italia S.p.A
Corso Italia, 29
50123 Firenze
Tel.: + 39 055 288860

Este prospecto ha sido aprobado el

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Información sobre la autoinyección de Dynepo

Esta sección contiene información sobre cómo ponerse usted mismo una inyección de Dynepo. Es importante que no intente autoadministrarse la inyección a menos que haya recibido formación especial por parte de su médico o enfermera. Dynepo se suministra con un protector para la aguja para

su seguridad, su médico o enfermera le enseñarán a usarlo. Si no está seguro sobre cómo ponerse la inyección o tiene alguna pregunta, consulte a su médico.

¿Cómo me autoinyecto Dynepo?

Tendrá que ponerse una inyección en el tejido que hay bajo la piel, lo que se conoce como inyección subcutánea. Su dosis de Dynepo puede variar en función de su peso y su respuesta al tratamiento. Su médico le dirá cuánto Dynepo necesita y con qué frecuencia debe inyectárselo.

Material que necesita

Para ponerse una inyección subcutánea necesitará una nueva jeringa precargada de Dynepo con protector para la aguja.

¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Dynepo?

1. Saque la jeringa precargada del frigorífico.
1. No agite la jeringa precargada.
2. Compruebe que contiene la dosis correcta que su médico le ha recetado.
3. Compruebe la fecha de caducidad que figura en la etiqueta de la jeringa precargada (CAD:). No use el producto si la fecha es posterior al último día del mes indicado.
4. Compruebe el aspecto de Dynepo. Debe ser transparente. Si está turbio o hay partículas, no debe usarlo.
5. Para que la inyección le resulte más cómoda, saque la jeringa precargada 30 minutos antes para que esté a temperatura ambiente o manténgala en sus manos con cuidado durante unos minutos. **No** caliente Dynepo de ninguna otra forma (por ejemplo: no lo caliente en un microondas ni en agua caliente).
6. **No** retire el protector de la jeringa hasta que esté listo para la inyección.
7. **Lávese bien las manos.**

Encuentre un sitio cómodo y bien iluminado y coloque la jeringa precargada de Dynepo cerca de su alcance.

¿Cómo preparo la inyección de Dynepo?

Antes de inyectarse Dynepo, debe hacer lo siguiente:

1. Sujete la jeringa por los lados del dispositivo en el que está ensamblada y retire con cuidado el protector de plástico y el de goma de la aguja sin doblarla. Tire firmemente. No toque la aguja ni empuje el émbolo.
2. Puede que observe una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. No tiene que eliminar la burbuja de aire antes de ponerse la inyección. No es perjudicial inyectar la solución con la burbuja de aire.
3. En ese momento ya puede usar la jeringa precargada.

¿Dónde debo ponerme la inyección?

Los sitios más indicados para autoinyectarse son los siguientes:

- La parte superior de los muslos; y
- El abdomen, exceptuando la zona circundante al ombligo.

Cambie el punto de inyección cada vez para que no se irrite la zona. Si otra persona le administra la inyección, puede usar también la parte posterior de sus brazos.

¿Cómo me pongo la inyección?

1. Limpie la piel y luego pellizquela con el dedo pulgar y el dedo índice, sin apretarla.
2. Introduzca la aguja hasta el fondo en la piel, tal y como le enseñó su médico o enfermera.
3. Tire ligeramente del émbolo para cerciorarse de que no ha pinchado un vaso sanguíneo. Si ve sangre en la jeringa, retire la aguja e introdúzcala en otro sitio.
4. Apriete el émbolo lentamente y de forma regular al tiempo que sujeta el cuerpo de la jeringa manteniendo siempre la piel pellizcada.

5. Asegúrese de inyectar sólo la cantidad indicada por su médico.
6. Después de inyectar el líquido, retire la aguja y deje de pellizcar la piel.
7. Suelte el émbolo dejando que la jeringa se desplace hacia el interior del dispositivo hasta que toda la aguja quede protegida.
8. Utilice cada jeringa sólo para una inyección.

Recuerde:

Si tiene problemas, no dude en pedir ayuda o consejo a su médico.

Eliminación de las jeringas usadas:

La jeringa de Dynepo se suministra con un protector para la aguja con el fin de prevenir lesiones causadas por pinchazos después de su uso; por lo tanto, no hay que seguir precauciones especiales para su eliminación.

Medicamento con autorización anulada