

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo, 1000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 1000 TÜ (2000 TÜ/ml) epoetiin delta. Epoetiin delta on toodetud inimese rakuliinis (HT-1080) geenitehnoloogia abil. Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstlas.

Selge, värvitu, veetaoline aine.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dynepo on näidustatud kroonilisest neerupuudulikkusest (CRF) tingitud aneemia sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud patsientidel. Seda võib kasutada nii dialüüsiravi saavate kui ka mittesaavate patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Dynepo'ga peaks alustama arst, kellel on varasemad kogemusi CRF-st tingitud aneemia ravis.

Dynepo annus tuleb määrata individuaalselt, kusjuures ravi eesmärgiks on hoida hemoglobiinisaldus vahemikus 10 kuni 12 g/dl.

Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad sõltuvalt vanusest, soost ja üldisest haiguskoormusest olla erinevad; vajalik on patsiendi seisundi ja haiguskulu hinnang iga patsiendi puhul eraldi. Dynepo'd tuleb manustada kas subkutaanselt või intravenoosselt, et hemoglobiin ei tõuseks üle 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutaanne manustamine on soovitatav hemodialüüsi mittesaavatel patsientidel, et vältida perifeersete veenide punktsiooni.

Patsiendi organismi variabluse tõttu võib aeg-ajalt täheldada hemoglobiini väärtusi, mis on üleval või allpool hemoglobiini soovitud taset. Hemoglobiini taseme muutusi saab reguleerida doosiga, nii et hemoglobiin jääks vahemikku 10 g/dl (6,2 mmol/l) kuni 12 g/dl (7,5 mmol/l). Hemoglobiini püsimist pikema aja kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) tuleks vältida; juhiseid doosi reguleerimise kohta, kui hemoglobiini väärtus on kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) on kirjeldatud allpool (vt lõiku "Annuse kohandamine").

Vältida tuleb hemoglobiini tõusu rohkem kui 2 g/dL (1,25 mmol/l) nelja nädala jooksul. Kui see juhtub, tuleb annust vastavalt juhiste kohandada.

Et aneemia sümptomite ravis kasutataks Dynepo madalaimaid annuseid, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Annuse kohandamine

Veeni manustamisel on algannus 50 TÜ/kg kohta kolm korda nädalas. Subkutaansel manustamisel 50 TÜ/kg kohta kaks korda nädalas.

Erütropoetiini kasutamine esimese kolme kuu jooksul pärast peritoneaaldialüüsi alustamist ei pruugi olla vajalik, sest sel perioodil esineb sageli hemoglobiini tõusu.

Enne Dynepo annuse kohandamist tuleb jätta piisavalt aega, et määratleda patsiendi reageerimine raviannusele. Et erütropoesiks vajatakse aega, siis võib esineda umbes 4-nädalane intervall annuse kohandamise ajast (alustamine, suurendamine, vähendamine või katkestamine) kuni märkimisväärse muutuse tekkeni hemoglobiinisalduses. Seetõttu ei tohi annust muuta sagedamini kui üks kord kuus, välja arvatud juhtudel, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Annust tuleb vähendada 25 % – 50 % võrra või ravim mõneks ajaks ajutiselt katkestada ning seejärel uuesti alustada, kui:

- hemoglobiin on ≥ 12 g/dl või
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul kiiremini kui 2 g/dl.

Annust tuleb suurendada 25 % – 50 % võrra, kui:

- hemoglobiin langeb alla 10 g/dl ja
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul aeglasemalt kui 0.7 g/dl.

Manustamine

Dynepo[®] t võib manustada intravenoosselt või subkutaanselt. Ise võib subkutaanset manustamist teostada pärast pädeva meditsiinitöötaja poolset juhendamist.

Dynepo vajalik nädalaannus on Dynepo subkutaansel manustamisel väiksem võrreldes intravenoosse manustamisega.

Subkutaansel injektsioonil peaks sisestama kogu nõela pikuse perpendikulaarselt põidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti; nahavolti peaks hoidma kogu süstimise ajal.

Hävitage süstal pärast esmast ühekordset kasutamist.

Erilised patsientide grupid

Dynepo[®] d ei tohi kasutada vähiga seotud aneemia raviks.

Annuse spetsiifiline kohandamine vanematel inimestel ei ole vajalik.

Homosügootse sirprakulise aneemia ja neerupuudulikkusega patsientidel tuleks võimaluse korral hemoglobiinisaldus hoida taselel 7 kuni 9 g/dl.

Kogemus lastega on piiratud.

Piiratud kogemuse tõttu ei ole Dynepo kasutamise efektiivsus ja ohutus kindlaks määratud maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.

Kontrollitud hüpertensioon.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi hemoglobiini kontsentratsioon ületada lõigus 4.2 soovitatud sihtkontsentratsiooni ülempiiri.

Kliiniliste uuringute käigus on täheldatud surma ja raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski tõusu, kui erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA) manustati patsientidele, kellel hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollitud uuringute käigus pole näidatud, et epoetiinidel oleks oluline efekt, kui neid manustada juhtudel, kus hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui aneemia sümptomite kontrollimiseks ja vereülekannde vältimiseks vajalik tase.

Hüpertensioon

Enamusel kroonilise neerupuudulikkusega haigetel on anamneesis ka hüpertooniatõbi. Dynepo ravi ajal võib patsientidel esineda vererõhu tõusu või olemasoleva hüpertensiooni süvenemist. Seetõttu tuleb patsientidel Dynepo ravi ajal erilist tähelepanu pöörata vererõhu jälgimisele ja kontrollile. Vererõhku tuleb adekvaatselt kontrolli all hoida enne ravi alustamist ja ravi ajal, et vältida ägedate tüsistuste nagu hüpertensiivne entsefalopaatia ja sellega seotud tüsistuste (krampid, insult) teket. Selliste reaktsioonide tekkimisel nõuavad need arsti viivitamatut sekkumist ja intensiivravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata äkki tekkinud teravale migreenitaolisele peavalule kui võimalikule ohusignaalile.

Vererõhu tõus võib vajada ravi antihüpertensiivsete ravimitega või olemasolevate hüpertooniavastaste ravimite annuste tõstmist. Lisaks tuleb kaaluda manustatava Dynepo annuse vähendamist. Kui vererõhuväärtused jäävad kõrgeks, võib osutada vajalikuks Dynepo ravi ajutine katkestamine. Kui hüpertensioon on saadud ravi tõhustamisega kontrolli alla, tuleb Dynepo ravi taas alustada varem manustatud annusega.

Rauasisalduse määramine

Dynepo ravi ajal võib tekkida tõeline või funktsionaalne rauadefitsiit. See on ka kõige sagedasem põhjus mittetäieliku reageeringu tekkeks erütropoetiinravile.

Seetõttu tuleb enne Dynepo ravi alustamist ja ravi ajal hinnata patsiendi rauade poolde mahtu (transferrini saturatsioon ja seerumi ferritiin). Transferrini saturatsioon peab olema vähemalt 20% ja ferritiin vähemalt 100 ng/ml. Kui transferrini saturatsioon langeb alla 20% või ferritiin langeb alla 100 ng/ml, tuleb manustada rauapreparaate. Peaaegu kõik patsiendid vajavad lõpuks täiendavalt rauapreparaate, et tõsta transferrini saturatsiooni ja ferritiini taset või säilitada neid tasemel, mis on vajalik Dynepo poolt stimuleeritud erütropoeesi jaoks.

Epoetiinile resistentne või ravile vähealluv aneemia, mis ei reageeri annusele 20 000 TÜ/nädalas, vajab täiendavaid uuringuid, sealhulgas ka hematoloogi konsultatsiooni.

Rauaga küllastatud patsientidel ja ebaadekvaase reaktsiooni puhul ravile tuleb neid uurida järgmiste seisundite suhtes ning vajadusel ravida:

- Infektsioon/põletik
- Varjatud verekaotus
- Hüperparatüreoidism/fibroosistiline osteiit
- Alumiiniumi intoksikatsioon
- Hemoglobiнопaatiad, näiteks talasseemia või sirprakuline aneemia
- Vitamiinide puudus, näiteks foolhappe või vitamiin B 12 puudus
- Hemolüüs
- Maliigsed haigused, kaasa arvatud hulgimüeloom ja müelodüsplastiline sündroom
- Alatoitlus

Laboratoorne jälgimine

Regulaarselt soovitatakse kontrollida täisvere analüüsi ja trombotsüütide arvu.

Hemoglobiinisaldust tuleb määrata üks kord nädalas, kuni selle tase on stabiliseerunud soovitud vahemikus ja säilitusannus on kindlaks määratud. Pärast annuse igakordset muutmist tuleb hemoglobiinisaldust määrata jälle üks kord nädalas, kuni tema stabiliseerumiseni soovitud vahemikus. Edasi tuleb hemoglobiinisaldust määrata regulaarsete intervallide järel.

Dynepo ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida seerumi biokeemilisi näitajaid, sh kreatiniini ja kaaliumi väärtusi.

Muud

Olgugi et Dynepo kasutamisel ei ole esinenud anafülaktilisi reaktsioone (võivad esineda erütropoetiinile), on soovitatav esimene annus manustada arsti järelevalve all.

Dynepo kasutamine nefroskleroosiga dialüüsi veel mittesaavatel patsientidel tuleb otsustada individuaalselt, sest võimalikku neerupuudulikkuse süvenemise kiirenemist ei saa kindlasti välistada.

Hemodialüüsi ajal võivad Dynepo'ga ravitavad patsiendid vajada tõhusamat antikoagulantravi, et vältida arteriovenoosse šundi umbumist.

Epoetiini väärkasutamine tervetel isikutel võib põhjustada hemoglobiinisisalduse ja hematokriti ülemäära tõusu. See võib olla seotud eluohtlike kardiovaskulaarsüsteemi tüsistuste tekkega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühtegi koostoimeuuringut ei ole läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes Dynepo'ga ei ole koostoimeid ilmnenu.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus: loomuuuringud ei anna piisavalt infot mõjudest rasedusele (vt punkt 5.3). Inimestele avalduvat potentsiaalset riski veel ei tunda. Antud ravimi väljakirjutamisse rasedatel naistele tuleb suhtuda ettevaatusega. Ravimi kasutamisel raseduse ajal tuleb kaaluda samaaegse rauaasendusravi määramist emale.

Imetamine: ei ole teada, kas Dynepo eritub inimese rinnapiima. Et paljud ühendid erituvad rinnapiima, tuleb Dynepo manustamisel rinnaga toitvale emale suhtuda ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dynepo ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Umbes 10%-l patsientidest esineb kõrvaltoimeid. Levinumad neist on hüpertensioon, tromboos ja peavalu. Kliinilise kogemuse põhjal epoetiiniga saab hüpertensiooni ja tromboosiriski vähendada annuse titreerimise teel, nii et hemoglobiini tase jääb 10 kuni 12 g/dl vahele.

Dynepo ravi ajal esinenud kõrvaltoimete sagedus on toodud allolevas tabelis. Sagedusrühmades olevad kõrvaltoimed on toodud raskusastme vähenevas järjekorras:

<u>Organismi funktsionaalne süsteem</u>	<u>Sage</u> (>1/100, <1/10)	<u>Aeg-ajalt</u> (>1/1000, <1/100)	<u>Harv</u> (>1/10 000, <1/1000)
<u>Vere- ja lümfisüsteemi häired:</u>		polütsüteemia trombotsütoos	
<u>Närvisüsteemi häired:</u>	peavalu		krambid
<u>Vasakukselid häired:</u>	hüpertensioon		
<u>Seedetrakti häired:</u>		Kõhulahtisus iiveldus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</u>		sügelus	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</u>	süstekoha tromboos	Valu süstekoha reaktsioon (nt valu, verejooks)	

Seerumi biokeemiliste näitajate, sh kreatiniini ja kaaliumi, sisalduse suurenemist on Dynepo ravi ajal esinenud harva (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Epoetiini maksimaalset annust, mida võib ohutult manustada üksik- või korduvannusena, ei ole kindlaks määratud.

Juhul, kui hemoglobiinisaldust/hematokritti ei ole hoolikalt jälgitud ja annust vastavalt kohandatud, võib ravi tulemusena tekkida polütsüteemia. Juhul, kui soovitud vahemik on ületatud, tuleb ravi epoetiin delta katkestada niikauaks, kuni hemoglobiinisaldus/hematokrit langevad soovitud vahemikku. Seejärel jätkata epoetiini manustamist väiksemas annuses (vt lõik 4.2).

Tõsise polütsüteemia korral võib osutuda vajalikuks tavapäraste meetodite (flebotoomia) kasutamine hemoglobiinisalduse langetamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: aneemiavastased ained – ATC kood: B03XA.

Erütropoetiin on glükoproteiin, mis stimuleerib erütrotsüütide moodustumist tüvirakust pärinevatest eellasrakkudest. Ta toimib mitoosi stimuleeriva faktorina ja rakkude diferentseerumist mõjustava hormoonina.

Erütropoetiini bioloogilist efektiivsust intravenoosse ja subkutaanse manustamise järgselt on näidatud erinevatel *in vivo* loomudelitel (rotid ja koerad). Epoetiin delta manustamise järgselt suureneb erütrotsüütide arv, hemoglobiinisaldus ja retikuloütsüütide arv, samuti ⁵⁹Fe inkorporatsiooni määr.

Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud inimestel neutraliseerivate epoetiin delta vastaste antikehade teket.

Manustamise peatamise järgselt saavutavad erütropoeesiga seotud parameetrid ravigeelse taseme 1-3 kuu jooksul. Subkutaanse manustamise järgselt toimuv erütropoeesi stimulatsioon on sarnane protsessile, mis toimub intravenoosse manustamise järgselt.

Vähihaiged patsiendid
Dynepo ei ole näidatud vähist tingitud aneemia ravis.

Epoetiinid on kasvufaktorid, mis stimuleerivad eelkõige punaste vereliblede teket. Erütropoetiini retseptorid võivad olla ekspresseeritud mitmete erinevate vähirakkude pinnal.

Viies erütropoetiin alfa, beeta ja darbepoetiin alfa kontrollitud uuringus uuriti elulemust ja tuumori progresiooni 2833 patsiendil; neli neist olid platseebokontrollitud topeltpimeuuringud ning üks avatud uuring. Kaks uuringut hõlmasid patsiente, kes said keemiaravi. Kahes uuringus oli hemoglobiini kontsentratsiooni eesmärgiks 13 g/dl, ülejäänud kolmes oli see 12 - 14 g/dl. Avatud uuringus ei täheldatud erinevusi inimese rekombinantse erütropoetiini ja kontrollgrupi patsientide elulemuses. Neljas platseebokontrollitud uuringus oli üldise elulemuse riskisuhe vahemikus 1,25 ja 2,47 kontrollgrupi kasuks. Need uuringud on näidanud ühtlast selgitamata statistiliselt olulist suremuse tõusu kasvaja tingitud aneemiaga patsientidel, kes saavad inimese rekombinantset erütropoetiini võrreldes kontrollgrupiga. Uuringutes selgunud üldist elulemust ei saa rahuldavalt seletada tromboosi esinemissagedusega ning tüsistuste erinevusega, mis esinesid inimese rekombinantset erütropoetiini saajate ja kontrollgrupi vahel.

On teostatud ka süstemaatiline ülevaade rohkem kui 9000 patsiendil, kes osalesid kokku 57 kliinilises uuringus. Üldise suremuse metaanalüüs näitas ohusuhet 1,08 kontrollgrupi kasuks (95% CI: 0.99, 1.18; 42 uuringut ja 8167 patsienti). Inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravitud patsientide seas täheldati trombemboolsete sündmuste suhtelise riski tõusu (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 uuringut ja 6769 patsienti). Seetõttu on piisavalt tõendeid, et pidada inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravimist patsientidele olulisel määral kahjulikuks. Hetkel on ebaselge, kuivõrd need tulemused kehtivad inimese rekombinantse erütropoetiini manustamise kohta keemiaravi saavatele vähihaigetele patsientidele, kelle hemoglobiini kontsentratsioon on alla 13 g/dl, kuna ülevaadatud andmete hulgas oli selliseid patsiente vähe. Vähihaigetel, keda kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud aneemia tõttu ravitakse Dynepo'ga, pole elulemust ja kasvaja progressiooni uuritud. Ülalpool kirjeldatud kliiniliste uuringute tulemuste olulisus antud patsientide populatsiooni puhul on ebaselge; eriti tuleb arvestada, et neerudega seotud näidustuste korral on manustatavad doosid madalamad kui vähiga seotud näidustuste korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Erütropoetiini farmakokineetilisi omadusi epoetiin delta manustamise järgselt on uuritud nii tervetel vabatahtlikel kui ka kroonilise neerupuudulikkusega haigetel. Intravenoosse manustamise järgselt on jaotusruumala lähedane kogu vere ruumalaga, olles 0,063 kuni 0,097 l/kg. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on patsientidel vahemikus 4,7 kuni 13,2 tundi. Tervetel inimestel on poolväärtusaeg umbes 50% võrra lühem. Annuse 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg manustamise järgselt püsib erütropoetiin seerumis mõõdetavas kontsentratsioonis vähemalt 24 tundi. Epoetiin delta 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg intravenoosse manustamise järgselt suureneb erütropoetiini ekspositsioon patsientidel annusega proportsionaalselt. Epoetiin delta kumuleerumist ei täheldatud pärast korduvat intravenoosset manustamist kolm korda nädalas.

Seerumi maksimaalne kontsentratsioon epoetiin delta subkutaanse manustamise järgselt saabub 8 kuni 36 tundi pärast süstet. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta poolväärtusaeg on pikem kui intravenoosel manustamisel, olles haigetel 27 kuni 33 tundi. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta biosaadavus on 26 kuni 36%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiinetel rottidel ja jänestel läbiviidud katsetes Dynepo ja epoetiin alfaga puudusid teratogeensed mõjud, kuid täheldati ravimirühmaga seotud pöörduvat mõju järglaste kasvule ja hematopoesile. Mittekliinilistes uuringutes ilmnenud nähtusi täheldati ainult juhtudel, kui ravimi süsteemse ekspositsiooni määr ületas määratlemisväärselt inimesel kasutatava annuse puhul saavutatava taseme, ja seega ei oma kliinilist tähtsust.

6. FARMAKOKEETILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Natriummonofosfaat, monohüdraat
Natriumdifosfaat, heptahüdraat
Polisorbaat 20
Natriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Koostoime uuringute puudumise tõttu ei tohi käesolevat ravimit segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoidke süstlaid valguse eest kaitsmiseks kartongpakendis.

Avamata eeltäidetud süstlaid võib hoida jahutamata kujul, kuid temperatuuril, mis on madalam kui 25 °C, ühe, maksimaalselt 5-päevase, perioodi jooksul. Üle vaadatud kõlblikkusaeg alla 25 °C temperatuuril hoidmise puhul ei tohi ületada vastavalt 24-kuulisele müügiajale määratud kõlblikkusaega. Viiepäevase alla 25 °C temperatuuril hoidmise möödumisel tuleb süstlad ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eeltäidetud süstal koosneb I tüüpi klaaskolvist koos broombutüülkautšukist sulguriga, 27G roostevabast terasest nõelast ning selle kautšukist ja polüstüreenist kolvistopperist ja nõelakaitsest. Pakendis 6 eeltäidetud süstalt.

6.6 Erinõuded kasutatud meditsiinitoote või meditsiinitootest või selle käitlemisest tulenevate jäätmematerjalide hävitamiseks

Kasutamata toode või jääkmaterjal tuleb utiliseerida vastavalt kohalikele nõuetele.

Subkutaansel manustamisel tuleb süstekohta vahetada iga süstekorra ajal.

Kontrollige eeltäidetud süstalt enne kasutamist. Seda võib kasutada ainult siis, kui lahus on selge, värvitu, ilma nähtavate osakesteta ja kui see on veetaolise konsistentsiga.

Ärge raputage süstalt. Pikemaajaline jõuline raputamine võib denatureerida toimeaine.

Süstal on kasutamiseks valmis ning nõelatorke vigastuse vältimiseks on kasutusel nõelakaitse. See ei mõjuta süstla tavapärasest kasutamist ning süstalt võib vahenditega roteerida. Manustage nõutud kogus. Pärast eeltäidetud süstlas oleva nõutud süstevedeliku koguse süstimist visake ülejäänud kogus minema. Nõelakaitse katab süstimisel nõela nipea, kui kolb vabastada. Laske süstlal üles liikuda seni, kuni kogu nõela pikkus on kaetud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/211/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo kuupäev: 18. märts 2002
Viimase pikendamise kuupäev: 18. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave käesoleva ravimpreparaadi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti (EMA) veebilehel:
<http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo, 2000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 2000 TÜ (4000 TÜ/ml) epoetiin deltat. Epoetiin delta on toodetud inimese rakuliinis (HT-1080) geenitehnoloogia abil. Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstlas.

Selge, värvitu, veetaoline aine.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dynepo on näidustatud kroonilisest neerupuudulikkusest (CRF) tingitud aneemia sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud patsientidel. Seda võib kasutada nii dialüüsiravi saavate kui ka mittesaavate patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Dynepo'ga peaks alustama arst, kellel on varasemad kogemusi CRF-st tingitud aneemia ravis.

Dynepo annus tuleb määrata individuaalselt, kusjuures ravi eesmärgiks on hoida hemoglobiinisaldus vahemikus 10 kuni 12 g/dl.

Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad sõltuvalt vanusest, soost ja üldisest haiguskoormusest olla erinevad; vajalik on patsiendi seisundi ja haiguskulu hinnang iga patsiendi puhul eraldi. Dynepo'd tuleb manustada kas subkutaanselt või intravenoosselt, et hemoglobiin ei tõuseks üle 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutaanne manustamine on soovitatav hemodialüüsi mittesaavatel patsientidel, et vältida perifeersete veenide punktsiooni.

Patsiendi organismi variabluse tõttu võib aeg-ajalt täheldada hemoglobiini väärtusi, mis on üleval või allpool hemoglobiini soovitud taset. Hemoglobiini taseme muutusi saab reguleerida doosiga, nii et hemoglobiin jääks vahemikku 10 g/dl (6,2 mmol/l) kuni 12 g/dl (7,5 mmol/l). Hemoglobiini püsimist pikema aja kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) tuleks vältida; juhiseid doosi reguleerimise kohta, kui hemoglobiini väärtus on kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) on kirjeldatud allpool (vt lõiku "Annuse kohandamine").

Vältida tuleb hemoglobiini tõusu rohkem kui 2 g/dL (1,25 mmol/l) nelja nädala jooksul. Kui see juhtub, tuleb annust vastavalt juhiste kohandada.

Et aneemia sümptomite ravis kasutataks Dynepo madalaimaid annuseid, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Annuse kohandamine

Veeni manustamisel on algannus 50 TÜ/kg kohta kolm korda nädalas. Subkutaansel manustamisel 50 TÜ/kg kohta kaks korda nädalas.

Erütropoetiini kasutamine esimese kolme kuu jooksul pärast peritoneaaldialüüsi alustamist ei pruugi olla vajalik, sest sel perioodil esineb sageli hemoglobiini tõusu.

Enne Dynepo annuse kohandamist tuleb jätta piisavalt aega, et määratleda patsiendi reageerimine raviannusele. Et erütropoesiks vajatakse aega, siis võib esineda umbes 4-nädalane intervall annuse kohandamise ajast (alustamine, suurendamine, vähendamine või katkestamine) kuni märkimisväärse muutuse tekkeni hemoglobiinisalduses. Seetõttu ei tohi annust muuta sagedamini kui üks kord kuus, välja arvatud juhtudel, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Annust tuleb vähendada 25 % – 50 % võrra või ravim mõneks ajaks ajutiselt katkestada ning seejärel uuesti alustada, kui:

- hemoglobiin on ≥ 12 g/dl või
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul kiiremini kui 2 g/dl.

Annust tuleb suurendada 25 % – 50 % võrra, kui:

- hemoglobiin langeb alla 10 g/dl ja
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul aeglasemalt kui 0.7 g/dl.

Manustamine

Dynepo[®] t võib manustada intravenoosselt või subkutaanselt. Ise võib subkutaanset manustamist teostada pärast pädeva meditsiinitöötaja poolset juhendamist.

Dynepo vajalik nädalaannus on Dynepo subkutaansel manustamisel väiksem võrreldes intravenoosse manustamisega.

Subkutaansel injektsioonil peaks sisestama kogu nõela pikuse perpendikulaarselt põidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti; nahavolti peaks hoidma kogu süstimise ajal.

Hävitage süstal pärast esmast ühekordset kasutamist.

Erilised patsientide grupid

Dynepo[®] d ei tohi kasutada vähiga seotud aneemia raviks.

Annuse spetsiifiline kohandamine vanematel inimestel ei ole vajalik.

Homosügootse sirprakulise aneemia ja neerupuudulikkusega patsientidel tuleks võimaluse korral hemoglobiinisaldus hoida taselel 7 kuni 9 g/dl.

Kogemus lastega on piiratud.

Piiratud kogemuse tõttu ei ole Dynepo kasutamise efektiivsus ja ohutus kindlaks määratud maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.

Kontrollimatu hüpertensioon.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi hemoglobiini kontsentratsioon ületada lõigus 4.2 soovitatud sihtkontsentratsiooni ülempiiri.

Kliiniliste uuringute käigus on täheldatud surma ja raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski tõusu, kui erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA) manustati patsientidele, kellel hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollitud uuringute käigus pole näidatud, et epoetiinidel oleks oluline efekt, kui neid manustada juhtudel, kus hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui aneemia sümptomite kontrollimiseks ja vereülekannde vältimiseks vajalik tase.

Hüpertensioon

Enamusel kroonilise neerupuudulikkusega haigetest on anamneesis ka hüpertooniatõbi. Dynepo ravi ajal võib patsientidel esineda vererõhu tõusu või olemasoleva hüpertensiooni süvenemist. Seetõttu tuleb patsientidel Dynepo ravi ajal erilist tähelepanu pöörata vererõhu jälgimisele ja kontrollile. Vererõhku tuleb adekvaatselt kontrolli all hoida enne ravi alustamist ja ravi ajal, et vältida ägedate tüsistuste nagu hüpertensiivne entsefalopaatia ja sellega seotud tüsistuste (krambid, insult) teket. Selliste reaktsioonide tekkimisel nõuavad need arsti viivitamatut sekkumist ja intensiivravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata äkki tekkinud teravale migreenitaolisele peavalule kui võimalikule ohusignaalile.

Vererõhu tõus võib vajada ravi antihüpertensiivsete ravimitega või olemasolevate hüpertooniavastaste ravimite annuste tõstmist. Lisaks tuleb kaaluda manustatava Dynepo annuse vähendamist. Kui vererõhuväärtused jäävad kõrgeks, võib osutada vajalikuks Dynepo ravi ajutine katkestamine. Kui hüpertensioon on saadud ravi tõhustamisega kontrolli alla, tuleb Dynepo ravi taas alustada väiksema annusega.

Rauasisalduse määramine

Dynepo ravi ajal võib tekkida tõeline või funktsionaalne rauadefitsiit. See on ka kõige sagedasem põhjus mittetäieliku reageeringu tekkeks erütropoetiinravile.

Seetõttu tuleb enne Dynepo ravi alustamist ja ravi ajal hinnata patsiendi rauade poolde mahtu (transferrini saturatsioon ja seerumi ferritiin). Transferrini saturatsioon peab olema vähemalt 20% ja ferritiin vähemalt 100 ng/ml. Kui transferrini saturatsioon langeb alla 20% või ferritiin langeb alla 100 ng/ml, tuleb manustada rauapreparaate. Peaaegu kõik patsiendid vajavad lõpuks täiendavalt rauapreparaate, et tõsta transferrini saturatsiooni ja ferritiini taset või säilitada neid tasemel, mis on vajalik Dynepo poolt stimuleeritud erütropoeesi jaoks.

Epoetiinile resistentne või ravile vähealluv aneemia, mis ei reageeri annusele 20 000 TÜ/nädalas, vajab täiendavaid uuringuid, sealhulgas ka hematoloogi konsultatsiooni.

Rauaga küllastatud patsientidel ja ebaadekvaase reaktsiooni puhul ravile tuleb neid uurida järgmiste seisundite suhtes ning vajadusel ravida:

- Infektsioon/põletik
- Varjatud verekaotus
- Hüperparatüreoidism/fibroosstõuline osteiit
- Alumiiniumi intoksikatsioon
- Hemoglobiнопaatiad, näiteks talasseemia või sirprakuline aneemia
- Vitamiinide puudus, näiteks foolhappe või vitamiin B 12 puudus
- Hemolüüs
- Maliigsed haigused, kaasa arvatud hulgimüeloom ja müelodüsplastiline sündroom
- Alatoitlus

Laboratoorne jälgimine

Regulaarselt soovitatakse kontrollida täisvere analüüsi ja trombotsüütide arvu.

Hemoglobiinisaldust tuleb määrata üks kord nädalas, kuni selle tase on stabiliseerunud soovitud vahemikus ja säilitusannus on kindlaks määratud. Pärast annuse igakordset muutmist tuleb hemoglobiinisaldust määrata jälle üks kord nädalas, kuni tema stabiliseerumiseni soovitud vahemikus. Edasi tuleb hemoglobiinisaldust määrata regulaarsete intervallide järel.

Dynepo ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida seerumi biokeemilisi näitajaid, sh kreatiniini ja kaaliumi väärtusi.

Muud

Olgugi et Dynepo kasutamisel ei ole esinenud anafülaktilisi reaktsioone (võivad esineda erütropoetiinile), on soovitatav esimene annus manustada arsti järelevalve all.

Dynepo kasutamine nefroskleroosiga dialüüsi veel mittesaavatel patsientidel tuleb otsustada individuaalselt, sest võimalikku neerupuudulikkuse süvenemise kiirenemist ei saa kindlasti välistada.

Hemodialüüsi ajal võivad Dynepo'ga ravitavad patsiendid vajada tõhusamat antikoagulantravi, et vältida arteriovenoosse šundi umbumist.

Epoetiini väärkasutamine tervetel isikutel võib põhjustada hemoglobiinisalduse ja hematokriti ülemäära tõusu. See võib olla seotud eluohtlike kardiovaskulaarsüsteemi tüsistuste tekkega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühtegi koostoimeuuringut ei ole läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes Dynepo'ga ei ole koostoimeid ilmnenu.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus: loomuuuringud ei anna piisavalt infot mõjudest rasedusele (vt punkt 5.3). Inimestele avalduvat potentsiaalset riski veel ei tunda. Antud ravimi väljakirjutamisse rasedatel naistele tuleb suhtuda ettevaatusega. Ravimi kasutamisel raseduse ajal tuleb kaaluda samaaegse rauaasendusravi määramist emale.

Imetamine: ei ole teada, kas Dynepo eritub inimese rinnapiima. Et paljud ühendid erituvad rinnapiima, tuleb Dynepo manustamisel rinnaga toitvale emale suhtuda ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dynepo ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Umbes 10%-l patsientidest esineb kõrvaltoimeid. Levinumad neist on hüpertensioon, tromboos ja peavalu. Kliinilise kogemuse põhjal epoetiiniga saab hüpertensiooni ja tromboosiriski vähendada annuse titreerimise teel, nii et hemoglobiini tase jääb 10 kuni 12 g/dl vahele.

Dynepo ravi ajal esinenud kõrvaltoimete sagedus on toodud allolevas tabelis. Sagedusrühmades olevad kõrvaltoimed on toodud raskusastme vähenevas järjekorras:

<u>Organismi funktsionaalne süsteem</u>	<u>Sage</u> (>1/100, <1/10)	<u>Aeg-ajalt</u> (>1/1000, <1/100)	<u>Harv</u> (>1/10 000, <1/1000)
<u>Vere- ja lümfisüsteemi häired:</u>		polütsüteemia trombotsütoos	
<u>Närvisüsteemi häired:</u>	peavalu		krampid
<u>Vasakukselised häired:</u>	hüpertensioon		
<u>Seedetrakti häired:</u>		Kõhulahtisus iiveldus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</u>		sügelus	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</u>	süstekoha tromboos	Valu süstekoha reaktsioon (nt valu, verejooks)	

Seerumi biokeemiliste näitajate, sh kreatiniini ja kaaliumi, sisalduse suurenemist on Dynepo ravi ajal esinenud harva (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Epoetiini maksimaalset annust, mida võib ohutult manustada üksik- või korduvannusena, ei ole kindlaks määratud.

Juhul, kui hemoglobiinisaldust/hematokritti ei ole hoolikalt jälgitud ja annust vastavalt kohandatud, võib ravi tulemusena tekkida polütsüteemia. Juhul, kui soovitud vahemik on ületatud, tuleb ravi epoetiin delta katkestada niikauaks, kuni hemoglobiinisaldus/hematokrit langevad soovitud vahemikku. Seejärel jätkata epoetiini manustamist väiksemas annuses (vt lõik 4.2).

Tõsise polütsüteemia korral võib osutuda vajalikuks tavapäraste meetodite (flebotoomia) kasutamine hemoglobiinisalduse langetamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: aneemiavastased ained – ATC kood: B03XA.

Erütropoetiin on glükoproteiin, mis stimuleerib erütrotsüütide moodustumist tüvirakust pärinevatest eellasrakkudest. Ta toimib mitoosi stimuleeriva faktorina ja rakkude diferentseerumist mõjustava hormoonina.

Erütropoetiini bioloogilist efektiivsust intravenoosse ja subkutaanse manustamise järgselt on näidatud erinevatel *in vivo* loomudelitel (rotid ja koerad). Epoetiin delta manustamise järgselt suureneb erütrotsüütide arv, hemoglobiinisaldus ja retikuloütsüütide arv, samuti ⁵⁹Fe inkorporatsiooni määr.

Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud inimestel neutraliseerivate epoetiin delta vastaste antikehade teket.

Manustamise peatamise järgselt saavutavad erütropoeesiga seotud parameetrid ravigeelse taseme 1-3 kuu jooksul. Subkutaanse manustamise järgselt toimuv erütropoeesi stimulatsioon on sarnane protsessile, mis toimub intravenoosse manustamise järgselt.

Vähihaiged patsiendid

Dynepo ei ole näidatud vähist tingitud aneemia ravis.

Epoetiinid on kasvufaktorid, mis stimuleerivad eelkõige punaste vereliblede teket. Erütropoetiini retseptorid võivad olla ekspresseeritud mitmete erinevate vähirakkude pinnal.

Viies erütropoetiin alfa, beeta ja darbepoetiin alfa kontrollitud uuringus uuriti elulemust ja tuumori progresiooni 2833 patsiendil; neli neist olid platseebokontrollitud topeltpimeuuringud ning üks avatud uuring. Kaks uuringut hõlmasid patsiente, kes said keemiaravi. Kahes uuringus oli hemoglobiini kontsentratsiooni eesmärgiks 13 g/dl, ülejäänud kolmes oli see 12 - 14 g/dl. Avatud uuringus ei täheldatud erinevusi inimese rekombinantse erütropoetiini ja kontrollgrupi patsientide elulemuses. Neljas platseebokontrollitud uuringus oli üldise elulemuse riskisuhe vahemikus 1,25 ja 2,47 kontrollgrupi kasuks. Need uuringud on näidanud ühtlast selgitamata statistiliselt olulist suremuse tõusu kasvaja tingitud aneemiaga patsientidel, kes saavad inimese rekombinantset erütropoetiini võrreldes kontrollgrupiga. Uuringutes selgunud üldist elulemust ei saa rahuldavalt seletada tromboosi esinemissagedusega ning tüsistuste erinevusega, mis esinesid inimese rekombinantset erütropoetiini saajate ja kontrollgrupi vahel.

On teostatud ka süstemaatiline ülevaade rohkem kui 9000 patsiendil, kes osalesid kokku 57 kliinilises uuringus. Üldise suremuse metaanalüüs näitas ohusuhet 1,08 kontrollgrupi kasuks (95% CI: 0.99, 1.18; 42 uuringut ja 8167 patsienti). Inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravitud patsientide seas täheldati trombemboolsete sündmuste suhtelise riski tõusu (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 uuringut ja 6769 patsienti). Seetõttu on piisavalt tõendeid, et pidada inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravimist patsientidele olulisel määral kahjulikuks. Hetkel on ebaselge, kuivõrd need tulemused kehtivad inimese rekombinantse erütropoetiini manustamise kohta keemiaravi saavatele vähihaigetele patsientidele, kelle hemoglobiini kontsentratsioon on alla 13 g/dl, kuna ülevaadatud andmete hulgas oli selliseid patsiente vähe. Vähihaigetel, keda kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud aneemia tõttu ravitakse Dynepo'ga, pole elulemust ja kasvaja progressiooni uuritud. Ülalpool kirjeldatud kliiniliste uuringute tulemuste olulisus antud patsientide populatsiooni puhul on ebaselge; eriti tuleb arvestada, et neerudega seotud näidustuste korral on manustatavad doosid madalamad kui vähiga seotud näidustuste korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Erütropoetiini farmakokineetilisi omadusi epoetiin delta manustamise järgselt on uuritud nii tervetel vabatahtlikel kui ka kroonilise neerupuudulikkusega haigetel. Intravenoosse manustamise järgselt on jaotusruumala lähedane kogu vere ruumalaga, olles 0,063 kuni 0,097 l/kg. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on patsientidel vahemikus 4,7 kuni 13,2 tundi. Tervetel inimestel on poolväärtusaeg umbes 50% võrra lühem. Annuse 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg manustamise järgselt püsib erütropoetiin seerumis mõõdetavas kontsentratsioonis vähemalt 24 tundi. Epoetiin delta 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg intravenoosse manustamise järgselt suureneb erütropoetiini ekspositsioon patsientidel annusega proportsionaalselt. Epoetiin delta kumuleerumist ei täheldatud pärast korduvat intravenoosset manustamist kolm korda nädalas.

Seerumi maksimaalne kontsentratsioon epoetiin delta subkutaanse manustamise järgselt saabub 8 kuni 36 tundi pärast süstet. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta poolväärtusaeg on pikem kui intravenoosel manustamisel, olles haigetel 27 kuni 33 tundi. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta biosaadavus on 26 kuni 36%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiinetel rottidel ja jänestel läbiviidud katsetes Dynepo ja epoetiin alfaga puudusid teratogeensed mõjud, kuid täheldati ravimirühmaga seotud pöörduvat mõju järglaste kasvule ja hematopoeesile. Mittekliinilistes uuringutes ilmnenud nähtusi täheldati ainult juhtudel, kui ravimi süsteemse ekspositsiooni määr ületas määratlemisväärselt inimesel kasutatava annuse puhul saavutatava taseme, ja seega ei oma kliinilist tähtsust.

6. FARMAKOKINEETILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriummonofosfaat, monohüdraat
Naatriumdifosfaat, heptahüdraat
Polisorbaat 20
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Koostoime uuringute puudumise tõttu ei tohi käesolevat ravimit segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoidke süstlaid valguse eest kaitsmiseks kartongpakendis.

Avamata eeltäidetud süstlaid võib hoida jahutamata kujul, kuid temperatuuril, mis on madalam kui 25 °C, ühe, maksimaalselt 5-päevase, perioodi jooksul. Üle vaadatud kõlblikkusaeg alla 25 °C temperatuuril hoidmise puhul ei tohi ületada vastavalt 24-kuulisele müügiajale määratud kõlblikkusaega. Viiepäevase alla 25 °C temperatuuril hoidmise möödumisel tuleb süstlad ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eeltäidetud süstal koosneb I tüüpi klaaskolvist koos broombutüülkautšukist sulguriga, 27G roostevabast terasest nõelast ning selle kautšukist ja polüstüreenist kolvistopperist ja nõelakaitsest. Pakendis 6 eeltäidetud süstalt.

6.6 Erinõuded kasutatud meditsiinitoote või meditsiinitootest või selle käitlemisest tulenevate jäätmematerjalide hävitamiseks

Kasutamata toode või jääkmaterjal tuleb utiliseerida vastavalt kohalikele nõuetele.

Subkutaansel manustamisel tuleb süstekohta vahetada iga süstekorra ajal.

Kontrollige eeltäidetud süstalt enne kasutamist. Seda võib kasutada ainult siis, kui lahus on selge, värvitu, ilma nähtavate osakesteta ja kui see on veetaolise konsistentsiga.

Ärge raputage süstalt. Pikemaajaline jõuline raputamine võib denatureerida toimeaine.

Süstal on kasutamiseks valmis ning nõelatorke vigastuse vältimiseks on kasutusel nõelakaitse. See ei mõjuta süstla tavapärast kasutamist ning süstalt võib vahenditega roteerida. Manustage nõutud kogus. Pärast eeltäidetud süstlas oleva nõutud süstevedeliku koguse süstimist visake ülejäänud kogus minema. Nõelakaitse katab süstimisel nõela nipea, kui kolb vabastada. Laske süstlal üles liikuda seni, kuni kogu nõela pikkus on kaetud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/211/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa kuupäev: 18. märts 2002

Viimase pikendamise kuupäev: 18. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave käesoleva ravimpreparaadi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti (EMA) veebilehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo, 3000 TÛ/0,3 ml süstelahus eeltäidetud süstlas.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Eeltäidetud süstal 0,3 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 3000 TÛ (10 000 TÛ/ml) epoetiin deltat. Epoetiin delta on toodetud inimese rakuliinis (HT-1080) geenitehnoloogia abil. Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstlas.

Selge, värvitu, veetaoline aine.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dynepo on näidustatud kroonilisest neerupuudulikkusest (CRF) tingitud aneemia sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud patsientidel. Seda võib kasutada nii dialüüsiravi saavate kui ka mittesaavate patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Dynepo'ga peaks alustama arst, kellel on varasemad kogemusi CRF-st tingitud aneemia ravis.

Dynepo annus tuleb määrata individuaalselt, kusjuures ravi eesmärgiks on hoida hemoglobiinisaldus vahemikus 10 kuni 12 g/dl.

Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad sõltuvalt vanusest, soost ja üldisest haiguskoormusest olla erinevad; vajalik on patsiendi seisundi ja haiguskulu hinnang iga patsiendi puhul eraldi. Dynepo'd tuleb manustada kas subkutaanselt või intravenoosselt, et hemoglobiin ei tõuseks üle 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutaanne manustamine on soovitatav hemodialüüsi mittesaavatel patsientidel, et vältida perifeersete veenide punktsiooni.

Patsiendi organismi variabluse tõttu võib aeg-ajalt täheldada hemoglobiini väärtusi, mis on üleval või allpool hemoglobiini soovitud taset. Hemoglobiini taseme muutusi saab reguleerida doosiga, nii et hemoglobiin jääks vahemikku 10 g/dl (6,2 mmol/l) kuni 12 g/dl (7,5 mmol/l). Hemoglobiini püsimist pikema aja kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) tuleks vältida; juhiseid doosi reguleerimise kohta, kui hemoglobiini väärtus on kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) on kirjeldatud allpool (vt lõiku "Annuse kohandamine").

Vältida tuleb hemoglobiini tõusu rohkem kui 2 g/dL (1,25 mmol/l) nelja nädala jooksul. Kui see juhtub, tuleb annust vastavalt juhiste kohandada.

Et aneemia sümptomite ravis kasutataks Dynepo madalaimaid annuseid, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Annuse kohandamine

Veeni manustamisel on algannus 50 TÛ/kg kohta kolm korda nädalas. Subkutaansel manustamisel 50 TÛ/kg kohta kaks korda nädalas.

Erütropoetiini kasutamine esimese kolme kuu jooksul pärast peritoneaaldialüüsi alustamist ei pruugi olla vajalik, sest sel perioodil esineb sageli hemoglobiini tõusu.

Enne Dynepo annuse kohandamist tuleb jätta piisavalt aega, et määratleda patsiendi reageerimine raviannusele. Et erütropoesiks vajatakse aega, siis võib esineda umbes 4-nädalane intervall annuse kohandamise ajast (alustamine, suurendamine, vähendamine või katkestamine) kuni märkimisväärse muutuse tekkeni hemoglobiinisalduses. Seetõttu ei tohi annust muuta sagedamini kui üks kord kuus, välja arvatud juhtudel, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Annust tuleb vähendada 25 % – 50 % võrra või ravim mõneks ajaks ajutiselt katkestada ning seejärel uuesti alustada, kui:

- hemoglobiin on ≥ 12 g/dl või
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul kiiremini kui 2 g/dl.

Annust tuleb suurendada 25 % – 50 % võrra, kui:

- hemoglobiin langeb alla 10 g/dl ja
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul aeglasemalt kui 0.7 g/dl.

Manustamine

Dynepo[®] t võib manustada intravenoosselt või subkutaanselt. Ise võib subkutaanset manustamist teostada pärast pädeva meditsiinitöötaja poolset juhendamist.

Dynepo vajalik nädalaannus on Dynepo subkutaansel manustamisel väiksem võrreldes intravenoosse manustamisega.

Subkutaansel injektsioonil peaks sisestama kogu nõela pikuse perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti; nahavolti peaks hoidma kogu süstimise ajal.

Hävitage süstal pärast esmast ühekordset kasutamist.

Erilised patsientide grupid

Dynepo[®] d ei tohi kasutada vähiga seotud aneemia raviks.

Annuse spetsiifiline kohandamine vanematel inimestel ei ole vajalik.

Homosügootse sirprakulise aneemia ja neerupuudulikkusega patsientidel tuleks võimaluse korral hemoglobiinisaldus hoida tasemel 7 kuni 9 g/dl.

Kogemus lastega on piiratud.

Piiratud kogemuse tõttu ei ole Dynepo kasutamise efektiivsus ja ohutus kindlaks määratud maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.

Kontrollimatu hüpertensioon.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi hemoglobiini kontsentratsioon ületada lõigus 4.2 soovitatud sihtkontsentratsiooni ülempiiri.

Kliiniliste uuringute käigus on täheldatud surma ja raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski tõusu, kui erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA) manustati patsientidele, kellel hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollitud uuringute käigus pole näidatud, et epoetiinidel oleks oluline efekt, kui neid manustada juhtudel, kus hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui aneemia sümptomite kontrollimiseks ja vereülekannde vältimiseks vajalik tase.

Hüpertensioon

Enamusel kroonilise neerupuudulikkusega haigetest on anamneesis ka hüpertooniatõbi. Dynepo ravi ajal võib patsientidel esineda vererõhu tõusu või olemasoleva hüpertensiooni süvenemist. Seetõttu tuleb patsientidel Dynepo ravi ajal erilist tähelepanu pöörata vererõhu jälgimisele ja kontrollile. Vererõhku tuleb adekvaatselt kontrolli all hoida enne ravi alustamist ja ravi ajal, et vältida ägedate tüsistuste nagu hüpertensiivne entsefalopaatia ja sellega seotud tüsistuste (krampid, insult) teket. Selliste reaktsioonide tekkimisel nõuavad need arsti viivitamatut sekkumist ja intensiivravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata äkki tekkinud teravale migreenitaolisele peavalule kui võimalikule ohusignaalile.

Vererõhu tõus võib vajada ravi antihüpertensiivsete ravimitega või olemasolevate hüpertooniavastaste ravimite annuste tõstmist. Lisaks tuleb kaaluda manustatava Dynepo annuse vähendamist. Kui vererõhuväärtused jäävad kõrgeks, võib osutada vajalikuks Dynepo ravi ajutine katkestamine. Kui hüpertensioon on saadud ravi tõhustamisega kontrolli alla, tuleb Dynepo ravi taas alustada varem manustatud annusega.

Rauasisalduse määramine

Dynepo ravi ajal võib tekkida tõeline või funktsionaalne rauadefitsiit. See on ka kõige sagedasem põhjus mittetäieliku reageeringu tekkeks erütropoetiinravile.

Seetõttu tuleb enne Dynepo ravi alustamist ja ravi ajal hinnata patsiendi rauade poolde mahtu (transferrini saturatsioon ja seerumi ferritiin). Transferrini saturatsioon peab olema vähemalt 20% ja ferritiin vähemalt 100 ng/ml. Kui transferrini saturatsioon langeb alla 20% või ferritiin langeb alla 100 ng/ml, tuleb manustada rauapreparaate. Peaaegu kõik patsiendid vajavad lõpuks täiendavalt rauapreparaate, et tõsta transferrini saturatsiooni ja ferritiini taset või säilitada neid tasemel, mis on vajalik Dynepo poolt stimuleeritud erütropoeesi jaoks.

Epoetiinile resistentne või ravile vähealluv aneemia, mis ei reageeri annusele 20 000 TÜ/nädalas, vajab täiendavaid uuringuid, sealhulgas ka hematoloogi konsultatsiooni.

Rauaga küllastatud patsientidel ja ebaadekvaase reaktsiooni puhul ravile tuleb neid uurida järgmiste seisundite suhtes ning vajadusel ravida:

- Infektsioon/põletik
- Varjatud verekaotus
- Hüperparatüreoidism/fibroosistiline osteiit
- Alumiiniumi intoksikatsioon
- Hemoglobiнопaatiad, näiteks talasseemia või sirprakuline aneemia
- Vitamiinide puudus, näiteks foolhappe või vitamiin B 12 puudus
- Hemolüüs
- Maliigsed haigused, kaasa arvatud hulgimüeloom ja müelodüsplastiline sündroom
- Alatoitlus

Laboratoorne jälgimine

Regulaarselt soovitatakse kontrollida täisvere analüüsi ja trombotsüütide arvu.

Hemoglobiinisaldust tuleb määrata üks kord nädalas, kuni selle tase on stabiliseerunud soovitud vahemikus ja säilitusannus on kindlaks määratud. Pärast annuse igakordset muutmist tuleb hemoglobiinisaldust määrata jälle üks kord nädalas, kuni tema stabiliseerumiseni soovitud vahemikus. Edasi tuleb hemoglobiinisaldust määrata regulaarsete intervallide järel.

Dynepo ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida seerumi biokeemilisi näitajaid, sh kreatiniini ja kaaliumi väärtusi.

Muud

Olgugi et Dynepo kasutamisel ei ole esinenud anafülaktilisi reaktsioone (võivad esineda erütropoetiinile), on soovitatav esimene annus manustada arsti järelevalve all.

Dynepo kasutamine nefroskleroosiga dialüüsi veel mittesaavatel patsientidel tuleb otsustada individuaalselt, sest võimalikku neerupuudulikkuse süvenemise kiirenemist ei saa kindlasti välistada.

Hemodialüüsi ajal võivad Dynepo'ga ravitavad patsiendid vajada tõhusamat antikoagulantravi, et vältida arteriovenoosse šundi umbumist.

Epoetiini väärkasutamine tervetel isikutel võib põhjustada hemoglobiinisisalduse ja hematokriti ülemäära tõusu. See võib olla seotud eluohtlike kardiovaskulaarsüsteemi tüsistuste tekkega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühtegi koostoimeuuringut ei ole läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes Dynepo'ga ei ole koostoimeid ilmnenu.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus: loomuuuringud ei anna piisavalt infot mõjudest rasedusele (vt punkt 5.3). Inimestele avalduvat potentsiaalset riski veel ei tunda. Antud ravimi väljakirjutamisse rasedatel naistele tuleb suhtuda ettevaatusega. Ravimi kasutamisel raseduse ajal tuleb kaaluda samaaegse rauaasendusravi määramist emale.

Imetamine: ei ole teada, kas Dynepo eritub inimese rinnapiima. Et paljud ühendid erituvad rinnapiima, tuleb Dynepo manustamisel rinnaga toitvale emale suhtuda ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dynepo ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Umbes 10%-l patsientidest esineb kõrvaltoimeid. Levinumad neist on hüpertensioon, tromboos ja peavalu. Kliinilise kogemuse põhjal epoetiiniga saab hüpertensiooni ja tromboosiriski vähendada annuse titreerimise teel, nii et hemoglobiini tase jääb 10 kuni 12 g/dl vahele.

Dynepo ravi ajal esinenud kõrvaltoimete sagedus on toodud allolevas tabelis. Sagedusrühmades olevad kõrvaltoimed on toodud raskusastme vähenemas järjekorras:

<u>Organismi funktsionaalne süsteem</u>	<u>Sage</u> (>1/100, <1/10)	<u>Aeg-ajalt</u> (>1/1000, <1/100)	<u>Harv</u> (>1/10 000, <1/1000)
<u>Vere- ja lümfisüsteemi häired:</u>		polütsüteemia trombotsütoos	
<u>Närvisüsteemi häired:</u>	peavalu		krambid
<u>Vasakukselid häired:</u>	hüpertensioon		
<u>Seedetrakti häired:</u>		Kõhulahtisus iiveldus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</u>		sügelus	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</u>	süstekoha tromboos	Valu süstekoha reaktsioon (nt valu, verejooks)	

Seerumi biokeemiliste näitajate, sh kreatiniini ja kaaliumi, sisalduse suurenemist on Dynepo ravi ajal esinenud harva (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Epoetiini maksimaalset annust, mida võib ohutult manustada üksik- või korduvannusena, ei ole kindlaks määratud.

Juhul, kui hemoglobiinisaldust/hematokritti ei ole hoolikalt jälgitud ja annust vastavalt kohandatud, võib ravi tulemusena tekkida polütsüteemia. Juhul, kui soovitud vahemik on ületatud, tuleb ravi epoetiin delta katkestada niikauaks, kuni hemoglobiinisaldus/hematokrit langevad soovitud vahemikku. Seejärel jätkata epoetiini manustamist väiksemas annuses (vt lõik 4.2).

Tõsise polütsüteemia korral võib osutuda vajalikuks tavapäraste meetodite (flebotoomia) kasutamine hemoglobiinisalduse langetamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: aneemiavastased ained – ATC kood: B03XA.

Erütropoetiin on glükoproteiin, mis stimuleerib erütrotsüütide moodustumist tüvirakust pärinevatest eellasrakkudest. Ta toimib mitoosi stimuleeriva faktorina ja rakkude diferentseerumist mõjustava hormoonina.

Erütropoetiini bioloogilist efektiivsust intravenoosse ja subkutaanse manustamise järgselt on näidatud erinevatel *in vivo* loomudelitel (rotid ja koerad). Epoetiin delta manustamise järgselt suureneb erütrotsüütide arv, hemoglobiinisaldus ja retikuloütsüütide arv, samuti ⁵⁹Fe inkorporatsiooni määr.

Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud inimestel neutraliseerivate epoetiin delta vastaste antikehade teket.

Manustamise peatamise järgselt saavutavad erütropoeesiga seotud parameetrid ravigeelse taseme 1-3 kuu jooksul. Subkutaanse manustamise järgselt toimuv erütropoeesi stimulatsioon on sarnane protsessile, mis toimub intravenoosse manustamise järgselt.

Vähihaiged patsiendid

Dynepo ei ole näidatud vähist tingitud aneemia ravis.

Epoetiinid on kasvufaktorid, mis stimuleerivad eelkõige punaste vereliblede teket. Erütropoetiini retseptorid võivad olla ekspresseeritud mitmete erinevate vähirakkude pinnal.

Viies erütropoetiin alfa, beeta ja darbepoetiin alfa kontrollitud uuringus uuriti elulemust ja tuumori progresiooni 2833 patsiendil; neli neist olid platseebokontrollitud topeltpimeuuringud ning üks avatud uuring. Kaks uuringut hõlmasid patsiente, kes said keemiaravi. Kahes uuringus oli hemoglobiini kontsentratsiooni eesmärgiks 13 g/dl, ülejäänud kolmes oli see 12 - 14 g/dl. Avatud uuringus ei täheldatud erinevusi inimese rekombinantse erütropoetiini ja kontrollgrupi patsientide elulemuses. Neljas platseebokontrollitud uuringus oli üldise elulemuse riskisuhe vahemikus 1,25 ja 2,47 kontrollgrupi kasuks. Need uuringud on näidanud ühtlast selgitamata statistiliselt olulist suremuse tõusu kasvaja tingitud aneemiaga patsientidel, kes saavad inimese rekombinantset erütropoetiini võrreldes kontrollgrupiga. Uuringutes selgunud üldist elulemust ei saa rahuldavalt seletada tromboosi esinemissagedusega ning tüsistuste erinevusega, mis esinesid inimese rekombinantset erütropoetiini saajate ja kontrollgrupi vahel.

On teostatud ka süstemaatiline ülevaade rohkem kui 9000 patsiendil, kes osalesid kokku 57 kliinilises uuringus. Üldise suremuse metaanalüüs näitas ohusuhet 1,08 kontrollgrupi kasuks (95% CI: 0.99, 1.18; 42 uuringut ja 8167 patsienti). Inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravitud patsientide seas täheldati trombemboolsete sündmuste suhtelise riski tõusu (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 uuringut ja 6769 patsienti). Seetõttu on piisavalt tõendeid, et pidada inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravimist patsientidele olulisel määral kahjulikuks. Hetkel on ebaselge, kuivõrd need tulemused kehtivad inimese rekombinantse erütropoetiini manustamise kohta keemiaravi saavatele vähihaigetele patsientidele, kelle hemoglobiini kontsentratsioon on alla 13 g/dl, kuna ülevaadatud andmete hulgas oli selliseid patsiente vähe. Vähihaigetel, keda kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud aneemia tõttu ravitakse Dynepo'ga, pole elulemust ja kasvaja progressiooni uuritud. Ülalpool kirjeldatud kliiniliste uuringute tulemuste olulisus antud patsientide populatsiooni puhul on ebaselge; eriti tuleb arvestada, et neerudega seotud näidustuste korral on manustatavad doosid madalamad kui vähiga seotud näidustuste korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Erütropoetiini farmakokineetilisi omadusi epoetiin delta manustamise järgselt on uuritud nii tervetel vabatahtlikel kui ka kroonilise neerupuudulikkusega haigetel. Intravenoosse manustamise järgselt on jaotusruumala lähedane kogu vere ruumalaga, olles 0,063 kuni 0,097 l/kg. Elimineerimise poolväärtusaeg on patsientidel vahemikus 4,7 kuni 13,2 tundi. Tervetel inimestel on poolväärtusaeg umbes 50% võrra lühem. Annuse 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg manustamise järgselt püsib erütropoetiin seerumis mõõdetavas kontsentratsioonis vähemalt 24 tundi. Epoetiin delta 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg intravenoosse manustamise järgselt suureneb erütropoetiini ekspositsioon patsientidel annusega proportsionaalselt. Epoetiin delta kumuleerumist ei täheldatud pärast korduvat intravenoosset manustamist kolm korda nädalas.

Seerumi maksimaalne kontsentratsioon epoetiin delta subkutaanse manustamise järgselt saabub 8 kuni 36 tundi pärast süstet. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta poolväärtusaeg on pikem kui intravenoosel manustamisel, olles haigetel 27 kuni 33 tundi. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta biosaadavus on 26 kuni 36%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiinetel rottidel ja jänestel läbiviidud katsetes Dynepo ja epoetiin alfaga puudusid teratogeensed mõjud, kuid täheldati ravimirühmaga seotud pöörduvat mõju järglaste kasvule ja hematopoesile. Mittekliinilistes uuringutes ilmnenud nähtusi täheldati ainult juhtudel, kui ravimi süsteemse ekspositsiooni määr ületas määratlemisväärselt inimesel kasutatava annuse puhul saavutatava taseme, ja seega ei oma kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Natriummonofosfaat, monohüdraat
Natriumdifosfaat, heptahüdraat
Polüsorbaat 20
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Koostoime uuringute puudumise tõttu ei tohi käesolevat ravimit segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoidke süstlaid valguse eest kaitsmiseks kartongpakendis.

Avamata eeltäidetud süstlaid võib hoida jahutamata kujul, kuid temperatuuril, mis on madalam kui 25 °C, ühe, maksimaalselt 5-päevase, perioodi jooksul. Üle vaadatud kõlblikkusaeg alla 25 °C temperatuuril hoidmise puhul ei tohi ületada vastavalt 24-kuulisele müügiajale määratud kõlblikkusaega. Viiepäevase alla 25 °C temperatuuril hoidmise möödumisel tuleb süstlad ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eeltäidetud süstal koosneb I tüüpi klaaskolvist koos broombutüülkautšukist sulguriga, 27G roostevabast terasest nõelast ning selle kautšukist ja polüstüreenist kolvistopperist ja nõelakaitsest. Pakendis 6 eeltäidetud süstalt.

6.6 Erinõuded kasutatud meditsiinitoote või meditsiinitootest või selle käitlemisest tulenevate jäätmematerjalide hävitamiseks

Kasutamata toode või jääkmaterjal tuleb utiliseerida vastavalt kohalikele nõuetele.

Subkutaansel manustamisel tuleb süstekohta vahetada iga süstekorra ajal.

Kontrollige eeltäidetud süstalt enne kasutamist. Seda võib kasutada ainult siis, kui lahus on selge, värvitu, ilma nähtavate osakesteta ja kui see on veetaolise konsistentsiga.

Ärge raputage süstalt. Pikemaajaline jõuline raputamine võib denatureerida toimeaine.

Süstal on kasutamiseks valmis ning nõelatorke vigastuse vältimiseks on kasutusel nõelakaitse. See ei mõjuta süstla tavapärasest kasutamist ning süstalt võib vahenditega roteerida. Manustage nõutud kogus. Pärast eeltäidetud süstlas oleva nõutud süstevedeliku koguse süstimist visake ülejäänud kogus minema. Nõelakaitse katab süstimisel nõela nipea, kui kolb vabastada. Laske süstlal üles liikuda seni, kuni kogu nõela pikkus on kaetud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/211/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo kuupäev: 18. märts 2002
Viimase pikendamise kuupäev: 18. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave käesoleva ravimpreparaadi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti (EMA) veebilehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo, 4000 TÜ/0,4 ml süstelahus eeltäidetud süstlas.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Eeltäidetud süstal 0,4 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 4000 TÜ (10 000 TÜ/ml) epoetiin deltat. Epoetiin delta on toodetud inimese rakuliinis (HT-1080) geenitehnoloogia abil. Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstlas.

Selge, värvitu, veetaoline aine.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dynepo on näidustatud kroonilisest neerupuudulikkusest (CRF) tingitud aneemia sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud patsientidel. Seda võib kasutada nii dialüüsiravi saavate kui ka mittesaavate patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Dynepo'ga peaks alustama arst, kellel on varasemad kogemusi CRF-st tingitud aneemia ravis.

Dynepo annus tuleb määrata individuaalselt, kusjuures ravi eesmärgiks on hoida hemoglobiinisaldus vahemikus 10 kuni 12 g/dl.

Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad sõltuvalt vanusest, soost ja üldisest haiguskoormusest olla erinevad; vajalik on patsiendi seisundi ja haiguskulu hinnang iga patsiendi puhul eraldi. Dynepo'd tuleb manustada kas subkutaanselt või intravenoosselt, et hemoglobiin ei tõuseks üle 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutaanne manustamine on soovitatav hemodialüüsi mittesaavatel patsientidel, et vältida perifeersete veenide punktsiooni.

Patsiendi organismi variabluse tõttu võib aeg-ajalt täheldada hemoglobiini väärtusi, mis on üleval või allpool hemoglobiini soovitud taset. Hemoglobiini taseme muutusi saab reguleerida doosiga, nii et hemoglobiin jääks vahemikku 10 g/dl (6,2 mmol/l) kuni 12 g/dl (7,5 mmol/l). Hemoglobiini püsimist pikema aja kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) tuleks vältida; juhiseid doosi reguleerimise kohta, kui hemoglobiini väärtus on kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) on kirjeldatud allpool (vt lõiku "Annuse kohandamine").

Vältida tuleb hemoglobiini tõusu rohkem kui 2 g/dL (1,25 mmol/l) nelja nädala jooksul. Kui see juhtub, tuleb annust vastavalt juhiste kohandada.

Et aneemia sümptomite ravis kasutataks Dynepo madalaimaid annuseid, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Annuse kohandamine

Veeni manustamisel on algannus 50 TÜ/kg kohta kolm korda nädalas. Subkutaansel manustamisel 50 TÜ/kg kohta kaks korda nädalas.

Erütropoetiini kasutamine esimese kolme kuu jooksul pärast peritoneaaldialüüsi alustamist ei pruugi olla vajalik, sest sel perioodil esineb sageli hemoglobiini tõusu.

Enne Dynepo annuse kohandamist tuleb jätta piisavalt aega, et määratleda patsiendi reageerimine raviannusele. Et erütropoesiks vajatakse aega, siis võib esineda umbes 4-nädalane intervall annuse kohandamise ajast (alustamine, suurendamine, vähendamine või katkestamine) kuni märkimisväärse muutuse tekkeni hemoglobiinisalduses. Seetõttu ei tohi annust muuta sagedamini kui üks kord kuus, välja arvatud juhtudel, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Annust tuleb vähendada 25 % – 50 % võrra või ravim mõneks ajaks ajutiselt katkestada ning seejärel uuesti alustada, kui:

- hemoglobiin on ≥ 12 g/dl või
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul kiiremini kui 2 g/dl.

Annust tuleb suurendada 25 % – 50 % võrra, kui:

- hemoglobiin langeb alla 10 g/dl ja
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul aeglasemalt kui 0.7 g/dl.

Manustamine

Dynepo[®] t võib manustada intravenoosselt või subkutaanselt. Ise võib subkutaanset manustamist teostada pärast pädeva meditsiinitöötaja poolset juhendamist.

Dynepo vajalik nädalaannus on Dynepo subkutaansel manustamisel väiksem võrreldes intravenoosse manustamisega.

Subkutaansel injektsioonil peaks sisestama kogu nõela pikuse perpendikulaarselt põidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti; nahavolti peaks hoidma kogu süstimise ajal.

Hävitage süstal pärast esmast ühekordset kasutamist.

Erilised patsientide grupid

Dynepo[®] d ei tohi kasutada vähiga seotud aneemia raviks.

Annuse spetsiifiline kohandamine vanematel inimestel ei ole vajalik.

Homosügootse sirprakulise aneemia ja neerupuudulikkusega patsientidel tuleks võimaluse korral hemoglobiinisaldus hoida tasemel 7 kuni 9 g/dl.

Kogemus lastega on piiratud.

Piiratud kogemuse tõttu ei ole Dynepo kasutamise efektiivsus ja ohutus kindlaks määratud maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.

Kontrollimatu hüpertensioon.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi hemoglobiini kontsentratsioon ületada lõigus 4.2 soovitatud sihtkontsentratsiooni ülempiiri.

Kliiniliste uuringute käigus on täheldatud surma ja raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski tõusu, kui erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA) manustati patsientidele, kellel hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollitud uuringute käigus pole näidatud, et epoetiinidel oleks oluline efekt, kui neid manustada juhtudel, kus hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui aneemia sümptomite kontrollimiseks ja vereülekannde vältimiseks vajalik tase.

Hüpertensioon

Enamusel kroonilise neerupuudulikkusega haigetest on anamneesis ka hüpertooniatõbi. Dynepo ravi ajal võib patsientidel esineda vererõhu tõusu või olemasoleva hüpertensiooni süvenemist. Seetõttu tuleb patsientidel Dynepo ravi ajal erilist tähelepanu pöörata vererõhu jälgimisele ja kontrollile. Vererõhku tuleb adekvaatselt kontrolli all hoida enne ravi alustamist ja ravi ajal, et vältida ägedate tüsistuste nagu hüpertensiivne entsefalopaatia ja sellega seotud tüsistuste (krampid, insult) teket. Selliste reaktsioonide tekkimisel nõuavad need arsti viivitamatut sekkumist ja intensiivravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata äkki tekkinud teravale migreenitaolisele peavalule kui võimalikule ohusignaalile.

Vererõhu tõus võib vajada ravi antihüpertensiivsete ravimitega või olemasolevate hüpertooniavastaste ravimite annuste tõstmist. Lisaks tuleb kaaluda manustatava Dynepo annuse vähendamist. Kui vererõhuväärtused jäävad kõrgeks, võib osutada vajalikuks Dynepo ravi ajutine katkestamine. Kui hüpertensioon on saadud ravi tõhustamisega kontrolli alla, tuleb Dynepo ravi taas alustada varem manustatud annusega.

Rauasisalduse määramine

Dynepo ravi ajal võib tekkida tõeline või funktsionaalne rauadefitsiit. See on ka kõige sagedasem põhjus mittetäieliku reageeringu tekkeks erütropoetiinravile.

Seetõttu tuleb enne Dynepo ravi alustamist ja ravi ajal hinnata patsiendi rauade poolde mahtu (transferrini saturatsioon ja seerumi ferritiin). Transferrini saturatsioon peab olema vähemalt 20% ja ferritiin vähemalt 100 ng/ml. Kui transferrini saturatsioon langeb alla 20% või ferritiin langeb alla 100 ng/ml, tuleb manustada rauapreparaate. Peaaegu kõik patsiendid vajavad lõpuks täiendavalt rauapreparaate, et tõsta transferrini saturatsiooni ja ferritiini taset või säilitada neid tasemel, mis on vajalik Dynepo poolt stimuleeritud erütropoeesi jaoks.

Epoetiinile resistentne või ravile vähealluv aneemia, mis ei reageeri annusele 20 000 TÜ/nädalas, vajab täiendavaid uuringuid, sealhulgas ka hematoloogi konsultatsiooni.

Rauaga küllastatud patsientidel ja ebaadekvaase reaktsiooni puhul ravile tuleb neid uurida järgmiste seisundite suhtes ning vajadusel ravida:

- Infektsioon/põletik
- Varjatud verekaotus
- Hüperparatüreoidism/fibroosistiline osteiit
- Alumiiniumi intoksikatsioon
- Hemoglobiнопaatiad, näiteks talasseemia või sirprakuline aneemia
- Vitamiinide puudus, näiteks foolhappe või vitamiin B 12 puudus
- Hemolüüs
- Maliigsed haigused, kaasa arvatud hulgimüeloom ja müelodüsplastiline sündroom
- Alatoitlus

Laboratoorne jälgimine

Regulaarselt soovitatakse kontrollida täisvere analüüsi ja trombotsüütide arvu.

Hemoglobiinisaldust tuleb määrata üks kord nädalas, kuni selle tase on stabiliseerunud soovitud vahemikus ja säilitusannus on kindlaks määratud. Pärast annuse igakordset muutmist tuleb hemoglobiinisaldust määrata jälle üks kord nädalas, kuni tema stabiliseerumiseni soovitud vahemikus. Edasi tuleb hemoglobiinisaldust määrata regulaarsete intervallide järel.

Dynepo ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida seerumi biokeemilisi näitajaid, sh kreatiniini ja kaaliumi väärtusi.

Muud

Olgugi et Dynepo kasutamisel ei ole esinenud anafülaktilisi reaktsioone (võivad esineda erütropoetiinile), on soovitatav esimene annus manustada arsti järelevalve all.

Dynepo kasutamine nefroskleroosiga dialüüsi veel mittesaavatel patsientidel tuleb otsustada individuaalselt, sest võimalikku neerupuudulikkuse süvenemise kiirenemist ei saa kindlasti välistada.

Hemodialüüsi ajal võivad Dynepo'ga ravitavad patsiendid vajada tõhusamat antikoagulantravi, et vältida arteriovenoosse šundi umbumist.

Epoetiini väärkasutamine tervetel isikutel võib põhjustada hemoglobiinisisalduse ja hematokriti ülemäära tõusu. See võib olla seotud eluohtlike kardiovaskulaarsüsteemi tüsistuste tekkega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühtegi koostoimeuuringut ei ole läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes Dynepo'ga ei ole koostoimeid ilmnenu.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus: loomuuuringud ei anna piisavalt infot mõjudest rasedusele (vt punkt 5.3). Inimestele avalduvat potentsiaalset riski veel ei tunda. Antud ravimi väljakirjutamisse rasedatel naistele tuleb suhtuda ettevaatusega. Ravimi kasutamisel raseduse ajal tuleb kaaluda samaaegse rauaasendusravi määramist emale.

Imetamine: ei ole teada, kas Dynepo eritub inimese rinnapiima. Et paljud ühendid erituvad rinnapiima, tuleb Dynepo manustamisse rinnaga toitvale emale suhtuda ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dynepo ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Umbes 10%-l patsientidest esineb kõrvaltoimeid. Levinumad neist on hüpertensioon, tromboos ja peavalu. Kliinilise kogemuse põhjal epoetiiniga saab hüpertensiooni ja tromboosiriski vähendada annuse titreerimise teel, nii et hemoglobiini tase jääb 10 kuni 12 g/dl vahele.

Dynepo ravi ajal esinenud kõrvaltoimete sagedus on toodud allolevas tabelis. Sagedusrühmades olevad kõrvaltoimed on toodud raskusastme vähenevas järjekorras:

<u>Organismi funktsionaalne süsteem</u>	<u>Sage</u> (>1/100, <1/10)	<u>Aeg-ajalt</u> (>1/1000, <1/100)	<u>Harv</u> (>1/10 000, <1/1000)
<u>Vere- ja lümfisüsteemi häired:</u>		polütsüteemia trombotsütoos	
<u>Närvisüsteemi häired:</u>	peavalu		krampid
<u>Vasculaarsed häired:</u>	hüpertensioon		
<u>Seedetrakti häired:</u>		Kõhulahtisus iiveldus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</u>		sügelus	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</u>	süstekoha tromboos	Valu süstekoha reaktsioon (nt valu, verejooks)	

Seerumi biokeemiliste näitajate, sh kreatiniini ja kaaliumi, sisalduse suurenemist on Dynepo ravi ajal esinenud harva (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Epoetiini maksimaalset annust, mida võib ohutult manustada üksik- või korduvannusena, ei ole kindlaks määratud.

Juhul, kui hemoglobiinisaldust/hematokritti ei ole hoolikalt jälgitud ja annust vastavalt kohandatud, võib ravi tulemusena tekkida polütsüteemia. Juhul, kui soovitud vahemik on ületatud, tuleb ravi epoetiin delta katkestada niikauaks, kuni hemoglobiinisaldus/hematokrit langevad soovitud vahemikku. Seejärel jätkata epoetiini manustamist väiksemas annuses (vt lõik 4.2).

Tõsise polütsüteemia korral võib osutuda vajalikuks tavapäraste meetodite (flebotoomia) kasutamine hemoglobiinisalduse langetamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: aneemiavastased ained – ATC kood: B03XA.

Erütropoetiin on glükoproteiin, mis stimuleerib erütrotsüütide moodustumist tüvirakust pärinevatest eellasrakkudest. Ta toimib mitoosi stimuleeriva faktorina ja rakkude diferentseerumist mõjustava hormoonina.

Erütropoetiini bioloogilist efektiivsust intravenoosse ja subkutaanse manustamise järgselt on näidatud erinevatel *in vivo* loomudelitel (rotid ja koerad). Epoetiin delta manustamise järgselt suureneb erütrotsüütide arv, hemoglobiinisaldus ja retikuloütsüütide arv, samuti ⁵⁹Fe inkorporatsiooni määr.

Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud inimestel neutraliseerivate epoetiin delta vastaste antikehade teket.

Manustamise peatamise järgselt saavutavad erütropoeesiga seotud parameetrid ravigeelse taseme 1-3 kuu jooksul. Subkutaanse manustamise järgselt toimuv erütropoeesi stimulatsioon on sarnane protsessile, mis toimub intravenoosse manustamise järgselt.

Vähihaiged patsiendid

Dynepo ei ole näidatud vähist tingitud aneemia ravis.

Epoetiinid on kasvufaktorid, mis stimuleerivad eelkõige punaste vereliblede teket. Erütropoetiini retseptorid võivad olla ekspresseeritud mitmete erinevate vähirakkude pinnal.

Viies erütropoetiin alfa, beeta ja darbepoetiin alfa kontrollitud uuringus uuriti elulemust ja tuumori progresiooni 2833 patsiendil; neli neist olid platseebokontrollitud topeltpimeuuringud ning üks avatud uuring. Kaks uuringut hõlmasid patsiente, kes said keemiaravi. Kahes uuringus oli hemoglobiini kontsentratsiooni eesmärgiks 13 g/dl, ülejäänud kolmes oli see 12 - 14 g/dl. Avatud uuringus ei täheldatud erinevusi inimese rekombinantse erütropoetiini ja kontrollgrupi patsientide elulemuses. Neljas platseebokontrollitud uuringus oli üldise elulemuse riskisuhe vahemikus 1,25 ja 2,47 kontrollgrupi kasuks. Need uuringud on näidanud ühtlast selgitamata statistiliselt olulist suremuse tõusu kasvaja tingitud aneemiaga patsientidel, kes saavad inimese rekombinantset erütropoetiini võrreldes kontrollgrupiga. Uuringutes selgunud üldist elulemust ei saa rahuldavalt seletada tromboosi esinemissagedusega ning tüsistuste erinevusega, mis esinesid inimese rekombinantset erütropoetiini saajate ja kontrollgrupi vahel.

On teostatud ka süstemaatiline ülevaade rohkem kui 9000 patsiendil, kes osalesid kokku 57 kliinilises uuringus. Üldise suremuse metaanalüüs näitas ohusuhet 1,08 kontrollgrupi kasuks (95% CI: 0.99, 1.18; 42 uuringut ja 8167 patsienti). Inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravitud patsientide seas täheldati trombemboolsete sündmuste suhtelise riski tõusu (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 uuringut ja 6769 patsienti). Seetõttu on piisavalt tõendeid, et pidada inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravimist patsientidele olulisel määral kahjulikuks. Hetkel on ebaselge, kuivõrd need tulemused kehtivad inimese rekombinantse erütropoetiini manustamise kohta keemiaravi saavatele vähihaigetele patsientidele, kelle hemoglobiini kontsentratsioon on alla 13 g/dl, kuna ülevaadatud andmete hulgas oli selliseid patsiente vähe. Vähihaigetel, keda kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud aneemia tõttu ravitakse Dynepo'ga, pole elulemust ja kasvaja progressiooni uuritud. Ülalpool kirjeldatud kliiniliste uuringute tulemuste olulisus antud patsientide populatsiooni puhul on ebaselge; eriti tuleb arvestada, et neerudega seotud näidustuste korral on manustatavad doosid madalamad kui vähiga seotud näidustuste korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Erütropoetiini farmakokineetilisi omadusi epoetiin delta manustamise järgselt on uuritud nii tervetel vabatahtlikel kui ka kroonilise neerupuudulikkusega haigetel. Intravenoosse manustamise järgselt on jaotusruumala lähedane kogu vere ruumalaga, olles 0,063 kuni 0,097 l/kg. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on patsientidel vahemikus 4,7 kuni 13,2 tundi. Tervetel inimestel on poolväärtusaeg umbes 50% võrra lühem. Annuse 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg manustamise järgselt püsib erütropoetiin seerumis mõõdetavas kontsentratsioonis vähemalt 24 tundi. Epoetiin delta 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg intravenoosse manustamise järgselt suureneb erütropoetiini ekspositsioon patsientidel annusega proportsionaalselt. Epoetiin delta kumuleerumist ei täheldatud pärast korduvat intravenoosset manustamist kolm korda nädalas.

Seerumi maksimaalne kontsentratsioon epoetiin delta subkutaanse manustamise järgselt saabub 8 kuni 36 tundi pärast süstet. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta poolväärtusaeg on pikem kui intravenoosel manustamisel, olles haigetel 27 kuni 33 tundi. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta biosaadavus on 26 kuni 36%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiinetel rottidel ja jänestel läbiviidud katses Dynepo ja epoetiin alfaga puudusid teratogeensed mõjud, kuid täheldati ravimirühmaga seotud pöörduvat mõju järglaste kasvule ja hematopoeesile. Mittekliinilistes uuringutes ilmnenud nähtusi täheldati ainult juhtudel, kui ravimi süsteemse ekspositsiooni määr ületas määratlemisväärselt inimesel kasutatava annuse puhul saavutatava taseme, ja seega ei oma kliinilist tähtsust.

6. FARMAKOKINEETILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Natriummonofosfaat, monohüdraat
Natriumdifosfaat, heptahüdraat
Polisorbaat 20
Natriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Koostoime uuringute puudumise tõttu ei tohi käesolevat ravimit segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoidke süstlaid valguse eest kaitsmiseks kartongpakendis.

Avamata eeltäidetud süstlaid võib hoida jahutamata kujul, kuid temperatuuril, mis on madalam kui 25 °C, ühe, maksimaalselt 5-päevase, perioodi jooksul. Üle vaadatud kõlblikkusaeg alla 25 °C temperatuuril hoidmise puhul ei tohi ületada vastavalt 24-kuulisele müügiajale määratud kõlblikkusaega. Viiepäevase alla 25 °C temperatuuril hoidmise möödumisel tuleb süstlad ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eeltäidetud süstal koosneb I tüüpi klaaskolvist koos broombutüülkautšukist sulguriga, 27G roostevabast terasest nõelast ning selle kautšukist ja polüstüreenist kolvistopperist ja nõelakaitsest. Pakendis 6 eeltäidetud süstalt.

6.6 Erinõuded kasutatud meditsiinitoote või meditsiinitootest või selle käitlemisest tulenevate jäätmematerjalide hävitamiseks

Kasutamata toode või jääkmaterjal tuleb utiliseerida vastavalt kohalikele nõuetele.

Subkutaansel manustamisel tuleb süstekohta vahetada iga süstekorra ajal.

Kontrollige eeltäidetud süstalt enne kasutamist. Seda võib kasutada ainult siis, kui lahus on selge, värvitu, ilma nähtavate osakesteta ja kui see on veetaolise konsistentsiga.

Ärge raputage süstalt. Pikemaajaline jõuline raputamine võib denatureerida toimeaine.

Süstal on kasutamiseks valmis ning nõelatorke vigastuse vältimiseks on kasutusel nõelakaitse. See ei mõjuta süstla tavapärasest kasutamist ning süstalt võib vahenditega roteerida. Manustage nõutud kogus. Pärast eeltäidetud süstlas oleva nõutud süstevedeliku koguse süstimist visake ülejäänud kogus minema. Nõelakaitse katab süstimisel nõela nipea, kui kolb vabastada. Laske süstlal üles liikuda seni, kuni kogu nõela pikkus on kaetud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/211/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa kuupäev: 18. märts 2002

Viimase pikendamise kuupäev: 18. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave käesoleva ravimpreparaadi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti (EMA) veebilehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo, 5000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 5000 TÜ (10 000 TÜ/ml) epoetiin deltat. Epoetiin delta on toodetud inimese rakuliinis (HT-1080) geenitehnoloogia abil. Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstlas.

Selge, värvitu, veetaoline aine.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dynepo on näidustatud kroonilisest neerupuudulikkusest (CRF) tingitud aneemia sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud patsientidel. Seda võib kasutada nii dialüüsiravi saavate kui ka mittesaavate patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Dynepo'ga peaks alustama arst, kellel on varasemad kogemusi CRF-st tingitud aneemia ravis.

Dynepo annus tuleb määrata individuaalselt, kusjuures ravi eesmärgiks on hoida hemoglobiinisaldus vahemikus 10 kuni 12 g/dl.

Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad sõltuvalt vanusest, soost ja üldisest haiguskoormusest olla erinevad; vajalik on patsiendi seisundi ja haiguskulu hinnang iga patsiendi puhul eraldi. Dynepo'd tuleb manustada kas subkutaanselt või intravenoosselt, et hemoglobiin ei tõuseks üle 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutaanne manustamine on soovitatav hemodialüüsi mittesaavatel patsientidel, et vältida perifeersete veenide punktsiooni.

Patsiendi organismi variabluse tõttu võib aeg-ajalt täheldada hemoglobiini väärtusi, mis on üleval või allpool hemoglobiini soovitud taset. Hemoglobiini taseme muutusi saab reguleerida doosiga, nii et hemoglobiin jääks vahemikku 10 g/dl (6,2 mmol/l) kuni 12 g/dl (7,5 mmol/l). Hemoglobiini püsimist pikema aja kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) tuleks vältida; juhiseid doosi reguleerimise kohta, kui hemoglobiini väärtus on kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) on kirjeldatud allpool (vt lõiku "Annuse kohandamine").

Vältida tuleb hemoglobiini tõusu rohkem kui 2 g/dL (1,25 mmol/l) nelja nädala jooksul. Kui see juhtub, tuleb annust vastavalt juhiste kohandada.

Et aneemia sümptomite ravis kasutataks Dynepo madalaimaid annuseid, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Annuse kohandamine

Veeni manustamisel on algannus 50 TÜ/kg kohta kolm korda nädalas. Subkutaansel manustamisel 50 TÜ/kg kohta kaks korda nädalas.

Erütropoetiini kasutamine esimese kolme kuu jooksul pärast peritoneaaldialüüsi alustamist ei pruugi olla vajalik, sest sel perioodil esineb sageli hemoglobiini tõusu.

Enne Dynepo annuse kohandamist tuleb jätta piisavalt aega, et määratleda patsiendi reageerimine raviannusele. Et erütropoesiks vajatakse aega, siis võib esineda umbes 4-nädalane intervall annuse kohandamise ajast (alustamine, suurendamine, vähendamine või katkestamine) kuni märkimisväärse muutuse tekkeni hemoglobiinisalduses. Seetõttu ei tohi annust muuta sagedamini kui üks kord kuus, välja arvatud juhtudel, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Annust tuleb vähendada 25 % – 50 % võrra või ravim mõneks ajaks ajutiselt katkestada ning seejärel uuesti alustada, kui:

- hemoglobiin on ≥ 12 g/dl või
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul kiiremini kui 2 g/dl.

Annust tuleb suurendada 25 % – 50 % võrra, kui:

- hemoglobiin langeb alla 10 g/dl ja
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul aeglasemalt kui 0.7 g/dl.

Manustamine

Dynepo[®] t võib manustada intravenoosselt või subkutaanselt. Ise võib subkutaanset manustamist teostada pärast pädeva meditsiinitöötaja poolset juhendamist.

Dynepo vajalik nädalaannus on Dynepo subkutaansel manustamisel väiksem võrreldes intravenoosse manustamisega.

Subkutaansel injektsioonil peaks sisestama kogu nõela pikuse perpendikulaarselt põidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti; nahavolti peaks hoidma kogu süstimise ajal.

Hävitage süstal pärast esmast ühekordset kasutamist.

Erilised patsientide grupid

Dynepo[®] d ei tohi kasutada vähiga seotud aneemia raviks.

Annuse spetsiifiline kohandamine vanematel inimestel ei ole vajalik.

Homosügootse sirprakulise aneemia ja neerupuudulikkusega patsientidel tuleks võimaluse korral hemoglobiinisaldus hoida tasemel 7 kuni 9 g/dl.

Kogemus lastega on piiratud.

Piiratud kogemuse tõttu ei ole Dynepo kasutamise efektiivsus ja ohutus kindlaks määratud maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.

Kontrollimatu hüpertensioon.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi hemoglobiini kontsentratsioon ületada lõigus 4.2 soovitatud sihtkontsentratsiooni ülempiiri.

Kliiniliste uuringute käigus on täheldatud surma ja raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski tõusu, kui erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA) manustati patsientidele, kellel hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollitud uuringute käigus pole näidatud, et epoetiinidel oleks oluline efekt, kui neid manustada juhtudel, kus hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui aneemia sümptomite kontrollimiseks ja vereülekannde vältimiseks vajalik tase.

Hüpertensioon

Enamusel kroonilise neerupuudulikkusega haigetel on anamneesis ka hüpertooniatõbi. Dynepo ravi ajal võib patsientidel esineda vererõhu tõusu või olemasoleva hüpertensiooni süvenemist. Seetõttu tuleb patsientidel Dynepo ravi ajal erilist tähelepanu pöörata vererõhu jälgimisele ja kontrollile. Vererõhku tuleb adekvaatselt kontrolli all hoida enne ravi alustamist ja ravi ajal, et vältida ägedate tüsistuste nagu hüpertensiivne entsefalopaatia ja sellega seotud tüsistuste (krambid, insult) teket. Selliste reaktsioonide tekkimisel nõuavad need arsti viivitamatut sekkumist ja intensiivravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata äkki tekkinud teravale migreenitaolisele peavalule kui võimalikule ohusignaalile.

Vererõhu tõus võib vajada ravi antihüpertensiivsete ravimitega või olemasolevate hüpertooniavastaste ravimite annuste tõstmist. Lisaks tuleb kaaluda manustatava Dynepo annuse vähendamist. Kui vererõhuväärtused jäävad kõrgeks, võib osutada vajalikuks Dynepo ravi ajutine katkestamine. Kui hüpertensioon on saadud ravi tõhustamisega kontrolli alla, tuleb Dynepo ravi taas alustada varem annusega.

Rauasisalduse määramine

Dynepo ravi ajal võib tekkida tõeline või funktsionaalne rauadefitsiit. See on ka kõige sagedasem põhjus mittetäieliku reageeringu tekkeks erütropoetiinravile.

Seetõttu tuleb enne Dynepo ravi alustamist ja ravi ajal hinnata patsiendi rauade poolde mahtu (transferrini saturatsioon ja seerumi ferritiin). Transferrini saturatsioon peab olema vähemalt 20% ja ferritiin vähemalt 100 ng/ml. Kui transferrini saturatsioon langeb alla 20% või ferritiin langeb alla 100 ng/ml, tuleb manustada rauapreparaate. Peaaegu kõik patsiendid vajavad lõpuks täiendavalt rauapreparaate, et tõsta transferrini saturatsiooni ja ferritiini taset või säilitada neid tasemel, mis on vajalik Dynepo poolt stimuleeritud erütropoeesi jaoks.

Epoetiinile resistentne või ravile vähealluv aneemia, mis ei reageeri annusele 20 000 TÜ/nädalas, vajab täiendavaid uuringuid, sealhulgas ka hematoloogi konsultatsiooni.

Rauaga küllastatud patsientidel ja ebaadekvaase reaktsiooni puhul ravile tuleb neid uurida järgmiste seisundite suhtes ning vajadusel ravida:

- Infektsioon/põletik
- Varjatud verekaotus
- Hüperparatüreoidism/fibroosistiline osteiit
- Alumiiniumi intoksikatsioon
- Hemoglobiнопaatiad, näiteks talasseemia või sirprakuline aneemia
- Vitamiinide puudus, näiteks foolhappe või vitamiin B 12 puudus
- Hemolüüs
- Maliigsed haigused, kaasa arvatud hulgimüeloom ja müelodüsplastiline sündroom
- Alatoitlus

Laboratoorne jälgimine

Regulaarselt soovitatakse kontrollida täisvere analüüsi ja trombotsüütide arvu.

Hemoglobiinisaldust tuleb määrata üks kord nädalas, kuni selle tase on stabiliseerunud soovitud vahemikus ja säilitusannus on kindlaks määratud. Pärast annuse igakordset muutmist tuleb hemoglobiinisaldust määrata jälle üks kord nädalas, kuni tema stabiliseerumiseni soovitud vahemikus. Edasi tuleb hemoglobiinisaldust määrata regulaarsete intervallide järel.

Dynepo ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida seerumi biokeemilisi näitajaid, sh kreatiniini ja kaaliumi väärtusi.

Muud

Olgugi et Dynepo kasutamisel ei ole esinenud anafülaktilisi reaktsioone (võivad esineda erütropoetiinile), on soovitatav esimene annus manustada arsti järelevalve all.

Dynepo kasutamine nefroskleroosiga dialüüsi veel mittesaavatel patsientidel tuleb otsustada individuaalselt, sest võimalikku neerupuudulikkuse süvenemise kiirenemist ei saa kindlasti välistada.

Hemodialüüsi ajal võivad Dynepo'ga ravitavad patsiendid vajada tõhusamat antikoagulantravi, et vältida arteriovenoosse šundi umbumist.

Epoetiini väärkasutamine tervetel isikutel võib põhjustada hemoglobiinisalduse ja hematokriti ülemäära tõusu. See võib olla seotud eluohtlike kardiovaskulaarsüsteemi tüsistuste tekkega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühtegi koostoimeuuringut ei ole läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes Dynepo'ga ei ole koostoimeid ilmnenu.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus: loomuuuringud ei anna piisavalt infot mõjudest rasedusele (vt punkt 5.3). Inimestele avalduvat potentsiaalset riski veel ei tunda. Antud ravimi väljakirjutamisse rasedatel naistele tuleb suhtuda ettevaatusega. Ravimi kasutamisel raseduse ajal tuleb kaaluda samaaegse rauaasendusravi määramist emale.

Imetamine: ei ole teada, kas Dynepo eritub inimese rinnapiima. Et paljud ühendid erituvad rinnapiima, tuleb Dynepo manustamisel rinnaga toitvale emale suhtuda ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dynepo ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Umbes 10%-l patsientidest esineb kõrvaltoimeid. Levinumad neist on hüpertensioon, tromboos ja peavalu. Kliinilise kogemuse põhjal epoetiiniga saab hüpertensiooni ja tromboosiriski vähendada annuse titreerimise teel, nii et hemoglobiini tase jääb 10 kuni 12 g/dl vahele.

Dynepo ravi ajal esinenud kõrvaltoimete sagedus on toodud allolevas tabelis. Sagedusrühmades olevad kõrvaltoimed on toodud raskusastme vähenevas järjekorras:

<u>Organismi funktsionaalne süsteem</u>	<u>Sage</u> (>1/100, <1/10)	<u>Aeg-ajalt</u> (>1/1000, <1/100)	<u>Harv</u> (>1/10 000, <1/1000)
<u>Vere- ja lümfisüsteemi häired:</u>		polütsüteemia trombotsütoos	
<u>Närvisüsteemi häired:</u>	peavalu		krampid
<u>Vasaku laarsed häired:</u>	hüpertensioon		
<u>Seedetrakti häired:</u>		Kõhulahtisus iiveldus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</u>		sügelus	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</u>	süstekoha tromboos	Valu süstekoha reaktsioon (nt valu, verejooks)	

Seerumi biokeemiliste näitajate, sh kreatiniini ja kaaliumi, sisalduse suurenemist on Dynepo ravi ajal esinenud harva (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Epoetiini maksimaalset annust, mida võib ohutult manustada üksik- või korduvannusena, ei ole kindlaks määratud.

Juhul, kui hemoglobiinisaldust/hematokritti ei ole hoolikalt jälgitud ja annust vastavalt kohandatud, võib ravi tulemusena tekkida polütsüteemia. Juhul, kui soovitud vahemik on ületatud, tuleb ravi epoetiin delta katkestada niikauaks, kuni hemoglobiinisaldus/hematokrit langevad soovitud vahemikku. Seejärel jätkata epoetiini manustamist väiksemas annuses (vt lõik 4.2).

Tõsise polütsüteemia korral võib osutuda vajalikuks tavapäraste meetodite (flebotoomia) kasutamine hemoglobiinisalduse langetamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: aneemiavastased ained – ATC kood: B03XA.

Erütropoetiin on glükoproteiin, mis stimuleerib erütrotsüütide moodustumist tüvirakust pärinevatest eellasrakkudest. Ta toimib mitoosi stimuleeriva faktorina ja rakkude diferentseerumist mõjustava hormoonina.

Erütropoetiini bioloogilist efektiivsust intravenoosse ja subkutaanse manustamise järgselt on näidatud erinevatel *in vivo* loomudelitel (rotid ja koerad). Epoetiin delta manustamise järgselt suureneb erütrotsüütide arv, hemoglobiinisaldus ja retikuloosüütide arv, samuti ⁵⁹Fe inkorporatsiooni määr.

Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud inimestel neutraliseerivate epoetiin delta vastaste antikehade teket.

Manustamise peatamise järgselt saavutavad erütropoeesiga seotud parameetrid ravigeelse taseme 1-3 kuu jooksul. Subkutaanse manustamise järgselt toimuv erütropoeesi stimulatsioon on sarnane protsessile, mis toimub intravenoosse manustamise järgselt.

Vähihaiged patsiendid

Dynepo ei ole näidatud vähist tingitud aneemia ravis.

Epoetiinid on kasvufaktorid, mis stimuleerivad eelkõige punaste vereliblede teket. Erütropoetiini retseptorid võivad olla ekspresseeritud mitmete erinevate vähirakkude pinnal.

Viies erütropoetiin alfa, beeta ja darbepoetiin alfa kontrollitud uuringus uuriti elulemust ja tuumori progresiooni 2833 patsiendil; neli neist olid platseebokontrollitud topeltpimeuuringud ning üks avatud uuring. Kaks uuringut hõlmasid patsiente, kes said keemiaravi. Kahes uuringus oli hemoglobiini kontsentratsiooni eesmärgiks 13 g/dl, ülejäänud kolmes oli see 12 - 14 g/dl. Avatud uuringus ei täheldatud erinevusi inimese rekombinantse erütropoetiini ja kontrollgrupi patsientide elulemuses. Neljas platseebokontrollitud uuringus oli üldise elulemuse riskisuhe vahemikus 1,25 ja 2,47 kontrollgrupi kasuks. Need uuringud on näidanud ühtlast selgitamata statistiliselt olulist suremuse tõusu kasvaja tingitud aneemiaga patsientidel, kes saavad inimese rekombinantset erütropoetiini võrreldes kontrollgrupiga. Uuringutes selgunud üldist elulemust ei saa rahuldavalt seletada tromboosi esinemissagedusega ning tüsistuste erinevusega, mis esinesid inimese rekombinantset erütropoetiini saajate ja kontrollgrupi vahel.

On teostatud ka süstemaatiline ülevaade rohkem kui 9000 patsiendil, kes osalesid kokku 57 kliinilises uuringus. Üldise suremuse metaanalüüs näitas ohusuhet 1,08 kontrollgrupi kasuks (95% CI: 0.99, 1.18; 42 uuringut ja 8167 patsienti). Inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravitud patsientide seas täheldati trombemboolsete sündmuste suhtelise riski tõusu (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 uuringut ja 6769 patsienti). Seetõttu on piisavalt tõendeid, et pidada inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravimist patsientidele olulisel määral kahjulikuks. Hetkel on ebaselge, kuivõrd need tulemused kehtivad inimese rekombinantse erütropoetiini manustamise kohta keemiaravi saavatele vähihaigetele patsientidele, kelle hemoglobiini kontsentratsioon on alla 13 g/dl, kuna ülevaadatud andmete hulgas oli selliseid patsiente vähe. Vähihaigetel, keda kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud aneemia tõttu ravitakse Dynepo'ga, pole elulemust ja kasvaja progressiooni uuritud. Ülalpool kirjeldatud kliiniliste uuringute tulemuste olulisus antud patsientide populatsiooni puhul on ebaselge; eriti tuleb arvestada, et neerudega seotud näidustuste korral on manustatavad doosid madalamad kui vähiga seotud näidustuste korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Erütropoetiini farmakokineetilisi omadusi epoetiin delta manustamise järgselt on uuritud nii tervetel vabatahtlikel kui ka kroonilise neerupuudulikkusega haigetel. Intravenoosse manustamise järgselt on jaotusruumala lähedane kogu vere ruumalaga, olles 0,063 kuni 0,097 l/kg. Elimineerimise poolväärtusaeg on patsientidel vahemikus 4,7 kuni 13,2 tundi. Tervetel inimestel on poolväärtusaeg umbes 50% võrra lühem. Annuse 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg manustamise järgselt püsib erütropoetiin seerumis mõõdetavas kontsentratsioonis vähemalt 24 tundi. Epoetiin delta 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg intravenoosse manustamise järgselt suureneb erütropoetiini ekspositsioon patsientidel annusega proportsionaalselt. Epoetiin delta kumuleerumist ei täheldatud pärast korduvat intravenoosset manustamist kolm korda nädalas.

Seerumi maksimaalne kontsentratsioon epoetiin delta subkutaanse manustamise järgselt saabub 8 kuni 36 tundi pärast süstet. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta poolväärtusaeg on pikem kui intravenoosel manustamisel, olles haigetel 27 kuni 33 tundi. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta biosaadavus on 26 kuni 36%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiinetel rottidel ja jänestel läbiviidud katsetes Dynepo ja epoetiin alfaga puudusid teratogeensed mõjud, kuid täheldati ravimirühmaga seotud pöörduvat mõju järglaste kasvule ja hematopoesile. Mittekliinilistes uuringutes ilmnenud nähtusi täheldati ainult juhtudel, kui ravimi süsteemse ekspositsiooni määr ületas määratlemisväärselt inimesel kasutatava annuse puhul saavutatava taseme, ja seega ei oma kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Natriummonofosfaat, monohüdraat
Natriumdifosfaat, heptahüdraat
Polüsorbaat 20
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Koostoime uuringute puudumise tõttu ei tohi käesolevat ravimit segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoidke süstlaid valguse eest kaitsmiseks kartongpakendis.

Avamata eeltäidetud süstlaid võib hoida jahutamata kujul, kuid temperatuuril, mis on madalam kui 25 °C, ühe, maksimaalselt 5-päevase, perioodi jooksul. Üle vaadatud kõlblikkusaeg alla 25 °C temperatuuril hoidmise puhul ei tohi ületada vastavalt 24-kuulisele müügiajale määratud kõlblikkusaega. Viiepäevase alla 25 °C temperatuuril hoidmise möödumisel tuleb süstlad ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eeltäidetud süstal koosneb I tüüpi klaaskolvist koos broombutüülkautšukist sulguriga, 27G roostevabast terasest nõelast ning selle kautšukist ja polüstüreenist kolvistopperist ja nõelakaitsest. Pakendis 6 eeltäidetud süstalt.

6.6 Erinõuded kasutatud meditsiinitoote või meditsiinitootest või selle käitlemisest tulenevate jäätmematerjalide hävitamiseks

Kasutamata toode või jääkmaterjal tuleb utiliseerida vastavalt kohalikele nõuetele.

Subkutaansel manustamisel tuleb süstekohta vahetada iga süstekorra ajal.

Kontrollige eeltäidetud süstalt enne kasutamist. Seda võib kasutada ainult siis, kui lahus on selge, värvitu, ilma nähtavate osakesteta ja kui see on veetaolise konsistentsiga.

Ärge raputage süstalt. Pikemaajaline jõuline raputamine võib denatureerida toimeaine.

Süstal on kasutamiseks valmis ning nõelatorke vigastuse vältimiseks on kasutusel nõelakaitse. See ei mõjuta süstla tavapärasest kasutamist ning süstalt võib vahenditega roteerida. Manustage nõutud kogus. Pärast eeltäidetud süstlas oleva nõutud süstevedeliku koguse süstimist visake ülejäänud kogus minema. Nõelakaitse katab süstimisel nõela nipea, kui kolb vabastada. Laske süstlal üles liikuda seni, kuni kogu nõela pikkus on kaetud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/211/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa kuupäev: 18. märts 2002

Viimase pikendamise kuupäev: 18. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave käesoleva ravimpreparaadi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti (EMA) veebilehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo, 6000 TÜ/0,3 ml süstelahus eeltäidetud süstlas.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Eeltäidetud süstal 0,3 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 6000 TÜ (20 000 TÜ/ml) epoetiin deltat. Epoetiin delta on toodetud inimese rakuliinis (HT-1080) geenitehnoloogia abil. Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstlas.

Selge, värvitu, veetaoline aine.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dynepo on näidustatud kroonilisest neerupuudulikkusest (CRF) tingitud aneemia sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud patsientidel. Seda võib kasutada nii dialüüsiravi saavate kui ka mittesaavate patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Dynepo'ga peaks alustama arst, kellel on varasemad kogemusi CRF-st tingitud aneemia ravis.

Dynepo annus tuleb määrata individuaalselt, kusjuures ravi eesmärgiks on hoida hemoglobiinisaldus vahemikus 10 kuni 12 g/dl.

Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad sõltuvalt vanusest, soost ja üldisest haiguskoormusest olla erinevad; vajalik on patsiendi seisundi ja haiguskulu hinnang iga patsiendi puhul eraldi. Dynepo'd tuleb manustada kas subkutaanselt või intravenoosselt, et hemoglobiin ei tõuseks üle 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutaanne manustamine on soovitatav hemodialüüsi mittesaavatel patsientidel, et vältida perifeersete veenide punktsiooni.

Patsiendi organismi variabluse tõttu võib aeg-ajalt täheldada hemoglobiini väärtusi, mis on üleval või allpool hemoglobiini soovitud taset. Hemoglobiini taseme muutusi saab reguleerida doosiga, nii et hemoglobiin jääks vahemikku 10 g/dl (6,2 mmol/l) kuni 12 g/dl (7,5 mmol/l). Hemoglobiini püsimist pikema aja kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) tuleks vältida; juhiseid doosi reguleerimise kohta, kui hemoglobiini väärtus on kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) on kirjeldatud allpool (vt lõiku "Annuse kohandamine").

Vältida tuleb hemoglobiini tõusu rohkem kui 2 g/dL (1,25 mmol/l) nelja nädala jooksul. Kui see juhtub, tuleb annust vastavalt juhiste kohandada.

Et aneemia sümptomite ravis kasutataks Dynepo madalaimaid annuseid, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Annuse kohandamine

Veeni manustamisel on algannus 50 TÜ/kg kohta kolm korda nädalas. Subkutaansel manustamisel 50 TÜ/kg kohta kaks korda nädalas.

Erütropoetiini kasutamine esimese kolme kuu jooksul pärast peritoneaaldialüüsi alustamist ei pruugi olla vajalik, sest sel perioodil esineb sageli hemoglobiini tõusu.

Enne Dynepo annuse kohandamist tuleb jätta piisavalt aega, et määratleda patsiendi reageerimine raviannusele. Et erütropoesiks vajatakse aega, siis võib esineda umbes 4-nädalane intervall annuse kohandamise ajast (alustamine, suurendamine, vähendamine või katkestamine) kuni märkimisväärse muutuse tekkeni hemoglobiinisalduses. Seetõttu ei tohi annust muuta sagedamini kui üks kord kuus, välja arvatud juhtudel, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Annust tuleb vähendada 25 % – 50 % võrra või ravim mõneks ajaks ajutiselt katkestada ning seejärel uuesti alustada, kui:

- hemoglobiin on ≥ 12 g/dl või
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul kiiremini kui 2 g/dl.

Annust tuleb suurendada 25 % – 50 % võrra, kui:

- hemoglobiin langeb alla 10 g/dl ja
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul aeglasemalt kui 0.7 g/dl.

Manustamine

Dynepo[®] t võib manustada intravenoosselt või subkutaanselt. Ise võib subkutaanset manustamist teostada pärast pädeva meditsiinitöötaja poolset juhendamist.

Dynepo vajalik nädalaannus on Dynepo subkutaansel manustamisel väiksem võrreldes intravenoosse manustamisega.

Subkutaansel injektsioonil peaks sisestama kogu nõela pikuse perpendikulaarselt põidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti; nahavolti peaks hoidma kogu süstimise ajal.

Hävitage süstal pärast esmast ühekordset kasutamist.

Erilised patsientide grupid

Dynepo[®] d ei tohi kasutada vähiga seotud aneemia raviks.

Annuse spetsiifiline kohandamine vanematel inimestel ei ole vajalik.

Homosügootse sirprakulise aneemia ja neerupuudulikkusega patsientidel tuleks võimaluse korral hemoglobiinisaldus hoida taselel 7 kuni 9 g/dl.

Kogemus lastega on piiratud.

Piiratud kogemuse tõttu ei ole Dynepo kasutamise efektiivsus ja ohutus kindlaks määratud maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.

Kontrollimatu hüpertensioon.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi hemoglobiini kontsentratsioon ületada lõigus 4.2 soovitatud sihtkontsentratsiooni ülempiiri.

Kliiniliste uuringute käigus on täheldatud surma ja raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski tõusu, kui erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA) manustati patsientidele, kellel hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollitud uuringute käigus pole näidatud, et epoetiinidel oleks oluline efekt, kui neid manustada juhtudel, kus hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui aneemia sümptomite kontrollimiseks ja vereülekannde vältimiseks vajalik tase.

Hüpertensioon

Enamusel kroonilise neerupuudulikkusega haigetest on anamneesis ka hüpertooniatõbi. Dynepo ravi ajal võib patsientidel esineda vererõhu tõusu või olemasoleva hüpertensiooni süvenemist.

Seetõttu tuleb patsientidel Dynepo ravi ajal erilist tähelepanu pöörata vererõhu jälgimisele ja kontrollile. Vererõhku tuleb adekvaatselt kontrolli all hoida enne ravi alustamist ja ravi ajal, et vältida ägedate tüsistuste nagu hüpertensiivne entsefalopaatia ja sellega seotud tüsistuste (krambid, insult) teket. Selliste reaktsioonide tekkimisel nõuavad need arsti viivitamatut sekkumist ja intensiivravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata äkki tekkinud teravale migreenitaolisele peavalule kui võimalikule ohusignaalile.

Vererõhu tõus võib vajada ravi antihüpertensiivsete ravimitega või olemasolevate hüpertooniavastaste ravimite annuste tõstmist. Lisaks tuleb kaaluda manustatava Dynepo annuse vähendamist. Kui vererõhuväärtused jäävad kõrgeks, võib osutada vajalikuks Dynepo ravi ajutine katkestamine. Kui hüpertensioon on saadud ravi tõhustamisega kontrolli alla, tuleb Dynepo ravi taas alustada varem manustatud annusega.

Rauasisalduse määramine

Dynepo ravi ajal võib tekkida tõeline või funktsionaalne rauadefitsiit. See on ka kõige sagedasem põhjus mittetäieliku reageeringu tekkeks erütropoetiinravile.

Seetõttu tuleb enne Dynepo ravi alustamist ja ravi ajal hinnata patsiendi rauade poolde mahtu (transferrini saturatsioon ja seerumi ferritiin). Transferrini saturatsioon peab olema vähemalt 20% ja ferritiin vähemalt 100 ng/ml. Kui transferrini saturatsioon langeb alla 20% või ferritiin langeb alla 100 ng/ml, tuleb manustada rauapreparaate. Peaaegu kõik patsiendid vajavad lõpuks täiendavalt rauapreparaate, et tõsta transferrini saturatsiooni ja ferritiini taset või säilitada neid tasemel, mis on vajalik Dynepo poolt stimuleeritud erütropoeesi jaoks.

Epoetiinile resistentne või ravile vähealluv aneemia, mis ei reageeri annusele 20 000 TÜ/nädalas, vajab täiendavaid uuringuid, sealhulgas ka hematoloogi konsultatsiooni.

Rauaga küllastatud patsientidel ja ebaadekvaase reaktsiooni puhul ravile tuleb neid uurida järgmiste seisundite suhtes ning vajadusel ravida:

- Infektsioon/põletik
- Varjatud verekaotus
- Hüperparatüreoidism/fibroosstõuline osteiit
- Alumiiniumi intoksikatsioon
- Hemoglobiнопaatiad, näiteks talasseemia või sirprakuline aneemia
- Vitamiinide puudus, näiteks foolhappe või vitamiin B 12 puudus
- Hemolüüs
- Maliigsed haigused, kaasa arvatud hulgimüeloom ja müelodüsplastiline sündroom
- Alatoitlus

Laboratoorne jälgimine

Regulaarselt soovitatakse kontrollida täisvere analüüsi ja trombotsüütide arvu.

Hemoglobiinisaldust tuleb määrata üks kord nädalas, kuni selle tase on stabiliseerunud soovitud vahemikus ja säilitusannus on kindlaks määratud. Pärast annuse igakordset muutmist tuleb hemoglobiinisaldust määrata jälle üks kord nädalas, kuni tema stabiliseerumiseni soovitud vahemikus. Edasi tuleb hemoglobiinisaldust määrata regulaarsete intervallide järel.

Dynepo ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida seerumi biokeemilisi näitajaid, sh kreatiniini ja kaaliumi väärtusi.

Muud

Olgugi et Dynepo kasutamisel ei ole esinenud anafülaktilisi reaktsioone (võivad esineda erütropoetiinile), on soovitatav esimene annus manustada arsti järelevalve all.

Dynepo kasutamine nefroskleroosiga dialüüsi veel mittesaavatel patsientidel tuleb otsustada individuaalselt, sest võimalikku neerupuudulikkuse süvenemise kiirenemist ei saa kindlasti välistada.

Hemodialüüsi ajal võivad Dynepo'ga ravitavad patsiendid vajada tõhusamat antikoagulantravi, et vältida arteriovenoosse šundi umbumist.

Epoetiini väärkasutamine tervetel isikutel võib põhjustada hemoglobiinisisalduse ja hematokriti ülemäära tõusu. See võib olla seotud eluohtlike kardiovaskulaarsüsteemi tüsistuste tekkega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühtegi koostoimeuuringut ei ole läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes Dynepo'ga ei ole koostoimeid ilmnenu.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus: loomuuuringud ei anna piisavalt infot mõjudest rasedusele (vt punkt 5.3). Inimestele avalduvat potentsiaalset riski veel ei tunda. Antud ravimi väljakirjutamisse rasedatel naistele tuleb suhtuda ettevaatusega. Ravimi kasutamisel raseduse ajal tuleb kaaluda samaaegse rauaasendusravi määramist emale.

Imetamine: ei ole teada, kas Dynepo eritub inimese rinnapiima. Et paljud ühendid erituvad rinnapiima, tuleb Dynepo manustamisse rinnaga toitvale emale suhtuda ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dynepo ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Umbes 10%-l patsientidest esineb kõrvaltoimeid. Levinumad neist on hüpertensioon, tromboos ja peavalu. Kliinilise kogemuse põhjal epoetiiniga saab hüpertensiooni ja tromboosiriski vähendada annuse titreerimise teel, nii et hemoglobiini tase jääb 10 kuni 12 g/dl vahele.

Dynepo ravi ajal esinenud kõrvaltoimete sagedus on toodud allolevas tabelis. Sagedusrühmades olevad kõrvaltoimed on toodud raskusastme vähenevas järjekorras:

<u>Organismi funktsionaalne süsteem</u>	<u>Sage</u> (>1/100, <1/10)	<u>Aeg-ajalt</u> (>1/1000, <1/100)	<u>Harv</u> (>1/10 000, <1/1000)
<u>Vere- ja lümfisüsteemi häired:</u>		polütsüteemia trombotsütoos	
<u>Närvisüsteemi häired:</u>	peavalu		krambid
<u>Vaskulaarsed häired:</u>	hüpertensioon		
<u>Seedetrakti häired:</u>		Kõhulahtisus iiveldus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</u>		sügelus	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</u>	süstekoha tromboos	Valu süstekoha reaktsioon (nt valu, verejooks)	

Seerumi biokeemiliste näitajate, sh kreatiniini ja kaaliumi, sisalduse suurenemist on Dynepo ravi ajal esinenud harva (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Epoetiini maksimaalset annust, mida võib ohutult manustada üksik- või korduvannusena, ei ole kindlaks määratud.

Juhul, kui hemoglobiinisaldust/hematokritti ei ole hoolikalt jälgitud ja annust vastavalt kohandatud, võib ravi tulemusena tekkida polütsüteemia. Juhul, kui soovitud vahemik on ületatud, tuleb ravi epoetiin delta katkestada niikauaks, kuni hemoglobiinisaldus/hematokrit langevad soovitud vahemikku. Seejärel jätkata epoetiini manustamist väiksemas annuses (vt lõik 4.2).

Tõsise polütsüteemia korral võib osutuda vajalikuks tavapäraste meetodite (flebotoomia) kasutamine hemoglobiinisalduse langetamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: aneemiavastased ained – ATC kood: B03XA.

Erütropoetiin on glükoproteiin, mis stimuleerib erütrotsüütide moodustumist tüvirakust pärinevatest eellasrakkudest. Ta toimib mitoosi stimuleeriva faktorina ja rakkude diferentseerumist mõjustava hormoonina.

Erütropoetiini bioloogilist efektiivsust intravenoosse ja subkutaanse manustamise järgselt on näidatud erinevatel *in vivo* loomudelitel (rotid ja koerad). Epoetiin delta manustamise järgselt suureneb erütrotsüütide arv, hemoglobiinisaldus ja retikuloütsüütide arv, samuti ⁵⁹Fe inkorporatsiooni määr.

Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud inimestel neutraliseerivate epoetiin delta vastaste antikehade teket.

Manustamise peatamise järgselt saavutavad erütropoeesiga seotud parameetrid ravigeelse taseme 1-3 kuu jooksul. Subkutaanse manustamise järgselt toimuv erütropoeesi stimulatsioon on sarnane protsessile, mis toimub intravenoosse manustamise järgselt.

Vähihaiged patsiendid

Dynepo ei ole näidatud vähist tingitud aneemia ravis.

Epoetiinid on kasvufaktorid, mis stimuleerivad eelkõige punaste vereliblede teket. Erütropoetiini retseptorid võivad olla ekspresseeritud mitmete erinevate vähirakkude pinnal.

Viies erütropoetiin alfa, beeta ja darbepoetiin alfa kontrollitud uuringus uuriti elulemust ja tuumori progresiooni 2833 patsiendil; neli neist olid platseebokontrollitud topeltpimeuuringud ning üks avatud uuring. Kaks uuringut hõlmasid patsiente, kes said keemiaravi. Kahes uuringus oli hemoglobiini kontsentratsiooni eesmärgiks 13 g/dl, ülejäänud kolmes oli see 12 - 14 g/dl. Avatud uuringus ei täheldatud erinevusi inimese rekombinantse erütropoetiini ja kontrollgrupi patsientide elulemuses. Neljas platseebokontrollitud uuringus oli üldise elulemuse riskisuhe vahemikus 1,25 ja 2,47 kontrollgrupi kasuks. Need uuringud on näidanud ühtlast selgitamata statistiliselt olulist suremuse tõusu kasvaja tingitud aneemiaga patsientidel, kes saavad inimese rekombinantset erütropoetiini võrreldes kontrollgrupiga. Uuringutes selgunud üldist elulemust ei saa rahuldavalt seletada tromboosi esinemissagedusega ning tüsistuste erinevusega, mis esinesid inimese rekombinantset erütropoetiini saajate ja kontrollgrupi vahel.

On teostatud ka süstemaatiline ülevaade rohkem kui 9000 patsiendil, kes osalesid kokku 57 kliinilises uuringus. Üldise suremuse metaanalüüs näitas ohusuhet 1,08 kontrollgrupi kasuks (95% CI: 0.99, 1.18; 42 uuringut ja 8167 patsienti). Inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravitud patsientide seas täheldati trombemboolsete sündmuste suhtelise riski tõusu (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 uuringut ja 6769 patsienti). Seetõttu on piisavalt tõendeid, et pidada inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravimist patsientidele olulisel määral kahjulikuks. Hetkel on ebaselge, kuivõrd need tulemused kehtivad inimese rekombinantse erütropoetiini manustamise kohta keemiaravi saavatele vähihaigetele patsientidele, kelle hemoglobiini kontsentratsioon on alla 13 g/dl, kuna ülevaadatud andmete hulgas oli selliseid patsiente vähe. Vähihaigetel, keda kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud aneemia tõttu ravitakse Dynepo'ga, pole elulemust ja kasvaja progressiooni uuritud. Ülalpool kirjeldatud kliiniliste uuringute tulemuste olulisus antud patsientide populatsiooni puhul on ebaselge; eriti tuleb arvestada, et neerudega seotud näidustuste korral on manustatavad doosid madalamad kui vähiga seotud näidustuste korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Erütropoetiini farmakokineetilisi omadusi epoetiin delta manustamise järgselt on uuritud nii tervetel vabatahtlikel kui ka kroonilise neerupuudulikkusega haigetel. Intravenoosse manustamise järgselt on jaotusruumala lähedane kogu vere ruumalaga, olles 0,063 kuni 0,097 l/kg. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on patsientidel vahemikus 4,7 kuni 13,2 tundi. Tervetel inimestel on poolväärtusaeg umbes 50% võrra lühem. Annuse 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg manustamise järgselt püsib erütropoetiin seerumis mõõdetavas kontsentratsioonis vähemalt 24 tundi. Epoetiin delta 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg intravenoosse manustamise järgselt suureneb erütropoetiini ekspositsioon patsientidel annusega proportsionaalselt. Epoetiin delta kumuleerumist ei täheldatud pärast korduvat intravenooset manustamist kolm korda nädalas.

Seerumi maksimaalne kontsentratsioon epoetiin delta subkutaanse manustamise järgselt saabub 8 kuni 36 tundi pärast süstet. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta poolväärtusaeg on pikem kui intravenoosel manustamisel, olles haigetel 27 kuni 33 tundi. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta biosaadavus on 26 kuni 36%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiinetel rottidel ja jänestel läbiviidud katses Dynepo ja epoetiin alfaga puudusid teratogeensed mõjud, kuid täheldati ravimirühmaga seotud pöörduvat mõju järglaste kasvule ja hematopoesile. Mittekliinilistes uuringutes ilmnenud nähtusi täheldati ainult juhtudel, kui ravimi süsteemse ekspositsiooni määr ületas inimisväärselt inimesel kasutatava annuse puhul saavutatava taseme, ja seega ei oma kliinilist tähtsust.

6. FARMAKOKINEETILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriummonofosfaat, monohüdraat
Naatriumdifosfaat, heptahüdraat
Polisorbaat 20
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Koostoime uuringute puudumise tõttu ei tohi käesolevat ravimit segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoidke süstlaid valguse eest kaitsmiseks kartongpakendis.

Avamata eeltäidetud süstlaid võib hoida jahutamata kujul, kuid temperatuuril, mis on madalam kui 25 °C, ühe, maksimaalselt 5-päevase, perioodi jooksul. Üle vaadatud kõlblikkusaeg alla 25 °C temperatuuril hoidmise puhul ei tohi ületada vastavalt 24-kuulisele müügiajale määratud kõlblikkusaega. Viiepäevase alla 25 °C temperatuuril hoidmise möödumisel tuleb süstlad ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eeltäidetud süstal koosneb I tüüpi klaaskolvist koos broombutüülkautšukist sulguriga, 27G roostevabast terasest nõelast ning selle kautšukist ja polüstüreenist kolvistopperist ja nõelakaitsest. Pakendis 6 eeltäidetud süstalt.

6.6 Erinõuded kasutatud meditsiinitoote või meditsiinitootest või selle käitlemisest tulenevate jäätmematerjalide hävitamiseks

Kasutamata toode või jääkmaterjal tuleb utiliseerida vastavalt kohalikele nõuetele.

Subkutaansel manustamisel tuleb süstekohta vahetada iga süstekohta korra ajal.

Kontrollige eeltäidetud süstalt enne kasutamist. Seda võib kasutada ainult siis, kui lahus on selge, värvitu, ilma nähtavate osakesteta ja kui see on vedelaalse konsistentsiga.

Ärge raputage süstalt. Pikemaajaline jõuline raputamine võib denatureerida toimeaine.

Süstal on kasutamiseks valmis ning nõelaterke vigastuse vältimiseks on kasutusel nõelakaitse. See ei mõjuta süstla tavapärasest kasutamist ning süstalt võib vahendis roteerida. Manustage nõutud kogus. Pärast eeltäidetud süstlas oleva nõutud süstevedeliku koguse süstimist visake ülejäänud kogus minema. Nõelakaitse katab süstimisel nõela niipea, kui kolb vabastada. Laske süstlal üles liikuda seni, kuni kogu nõela pikkus on kaetud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/211/011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa kuupäev: 18. märts 2002

Viimase pikendamise kuupäev: 18. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave käesoleva ravimpreparaadi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti (EMA) veebilehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo, 8000 TÜ/0,4 ml süstelahus eeltäidetud süstlas.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Eeltäidetud süstal 0,4 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 8000 TÜ (20 000 TÜ/ml) epoetiin deltat. Epoetiin delta on toodetud inimese rakuliinis (HT-1080) geenitehnoloogia abil. Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstlas.

Selge, värvitu, veetaoline aine.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dynepo on näidustatud kroonilisest neerupuudulikkusest (CRF) tingitud aneemia sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud patsientidel. Seda võib kasutada nii dialüüsiravi saavate kui ka mittesaavate patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Dynepo'ga peaks alustama arst, kellel on varasemad kogemusi CRF-st tingitud aneemia ravis.

Dynepo annus tuleb määrata individuaalselt, kusjuures ravi eesmärgiks on hoida hemoglobiinisaldus vahemikus 10 kuni 12 g/dl.

Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad sõltuvalt vanusest, soost ja üldisest haiguskoormusest olla erinevad; vajalik on patsiendi seisundi ja haiguskulu hinnang iga patsiendi puhul eraldi. Dynepo'd tuleb manustada kas subkutaanselt või intravenoosselt, et hemoglobiin ei tõuseks üle 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutaanne manustamine on soovitatav hemodialüüsi mittesaavatel patsientidel, et vältida perifeersete veenide punktsiooni.

Patsiendi organismi variabluse tõttu võib aeg-ajalt täheldada hemoglobiini väärtusi, mis on üleval või allpool hemoglobiini soovitud taset. Hemoglobiini taseme muutusi saab reguleerida doosiga, nii et hemoglobiin jääks vahemikku 10 g/dl (6,2 mmol/l) kuni 12 g/dl (7,5 mmol/l). Hemoglobiini püsimist pikema aja kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) tuleks vältida; juhiseid doosi reguleerimise kohta, kui hemoglobiini väärtus on kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) on kirjeldatud allpool (vt lõiku "Annuse kohandamine").

Vältida tuleb hemoglobiini tõusu rohkem kui 2 g/dL (1,25 mmol/l) nelja nädala jooksul. Kui see juhtub, tuleb annust vastavalt juhiste kohandada.

Et aneemia sümptomite ravis kasutataks Dynepo madalaimaid annuseid, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Annuse kohandamine

Veeni manustamisel on algannus 50 TÜ/kg kohta kolm korda nädalas. Subkutaansel manustamisel 50 TÜ/kg kohta kaks korda nädalas.

Erütropoetiini kasutamine esimese kolme kuu jooksul pärast peritoneaaldialüüsi alustamist ei pruugi olla vajalik, sest sel perioodil esineb sageli hemoglobiini tõusu.

Enne Dynepo annuse kohandamist tuleb jätta piisavalt aega, et määratleda patsiendi reageerimine raviannusele. Et erütropoesiks vajatakse aega, siis võib esineda umbes 4-nädalane intervall annuse kohandamise ajast (alustamine, suurendamine, vähendamine või katkestamine) kuni märkimisväärse muutuse tekkeni hemoglobiinisalduses. Seetõttu ei tohi annust muuta sagedamini kui üks kord kuus, välja arvatud juhtudel, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Annust tuleb vähendada 25 % – 50 % võrra või ravim mõneks ajaks ajutiselt katkestada ning seejärel uuesti alustada, kui:

- hemoglobiin on ≥ 12 g/dl või
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul kiiremini kui 2 g/dl.

Annust tuleb suurendada 25 % – 50 % võrra, kui:

- hemoglobiin langeb alla 10 g/dl ja
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul aeglasemalt kui 0.7 g/dl.

Manustamine

Dynepo[®] t võib manustada intravenoosselt või subkutaanselt. Ise võib subkutaanset manustamist teostada pärast pädeva meditsiinitöötaja poolset juhendamist.

Dynepo vajalik nädalaannus on Dynepo subkutaansel manustamisel väiksem võrreldes intravenoosse manustamisega.

Subkutaansel injektsioonil peaks sisestama kogu nõela pikuse perpendikulaarselt põidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti; nahavolti peaks hoidma kogu süstimise ajal.

Hävitage süstal pärast esmast ühekordset kasutamist.

Erilised patsientide grupid

Dynepo[®] d ei tohi kasutada vähiga seotud aneemia raviks.

Annuse spetsiifiline kohandamine vanematel inimestel ei ole vajalik.

Homosügootse sirprakulise aneemia ja neerupuudulikkusega patsientidel tuleks võimaluse korral hemoglobiinisaldus hoida tasemel 7 kuni 9 g/dl.

Kogemus lastega on piiratud.

Piiratud kogemuse tõttu ei ole Dynepo kasutamise efektiivsus ja ohutus kindlaks määratud maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.

Kontrollimatu hüpertensioon.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi hemoglobiini kontsentratsioon ületada lõigus 4.2 soovitatud sihtkontsentratsiooni ülempiiri.

Kliiniliste uuringute käigus on täheldatud surma ja raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski tõusu, kui erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA) manustati patsientidele, kellel hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollitud uuringute käigus pole näidatud, et epoetiinidel oleks oluline efekt, kui neid manustada juhtudel, kus hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui aneemia sümptomite kontrollimiseks ja vereülekannde vältimiseks vajalik tase.

Hüpertensioon

Enamusel kroonilise neerupuudulikkusega haigetest on anamneesis ka hüpertooniatõbi. Dynepo ravi ajal võib patsientidel esineda vererõhu tõusu või olemasoleva hüpertensiooni süvenemist. Seetõttu tuleb patsientidel Dynepo ravi ajal erilist tähelepanu pöörata vererõhu jälgimisele ja kontrollile. Vererõhku tuleb adekvaatselt kontrolli all hoida enne ravi alustamist ja ravi ajal, et vältida ägedate tüsistuste nagu hüpertensiivne entsefalopaatia ja sellega seotud tüsistuste (krambid, insult) teket. Selliste reaktsioonide tekkimisel nõuavad need arsti viivitamatut sekkumist ja intensiivravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata äkki tekkinud teravale migreenitaolisele peavalule kui võimalikule ohusignaalile.

Vererõhu tõus võib vajada ravi antihüpertensiivsete ravimitega või olemasolevate hüpertooniavastaste ravimite annuste tõstmist. Lisaks tuleb kaaluda manustatava Dynepo annuse vähendamist. Kui vererõhuväärtused jäävad kõrgeks, võib osutada vajalikuks Dynepo ravi ajutine katkestamine. Kui hüpertensioon on saadud ravi tõhustamisega kontrolli alla, tuleb Dynepo ravi taas alustada varem manustatud annusega.

Rauasisalduse määramine

Dynepo ravi ajal võib tekkida tõeline või funktsionaalne rauadefitsiit. See on ka kõige sagedasem põhjus mittetäieliku reageeringu tekkeks erütropoetiinravile.

Seetõttu tuleb enne Dynepo ravi alustamist ja ravi ajal hinnata patsiendi rauade poolde mahtu (transferrini saturatsioon ja seerumi ferritiin). Transferrini saturatsioon peab olema vähemalt 20% ja ferritiin vähemalt 100 ng/ml. Kui transferrini saturatsioon langeb alla 20% või ferritiin langeb alla 100 ng/ml, tuleb manustada rauapreparaate. Peaaegu kõik patsiendid vajavad lõpuks täiendavalt rauapreparaate, et tõsta transferrini saturatsiooni ja ferritiini taset või säilitada neid tasemel, mis on vajalik Dynepo poolt stimuleeritud erütropoeesi jaoks.

Epoetiinile resistentne või ravile vähealluv aneemia, mis ei reageeri annusele 20 000 TÜ/nädalas, vajab täiendavaid uuringuid, sealhulgas ka hematoloogi konsultatsiooni.

Rauaga küllastatud patsientidel ja ebaadekvaase reaktsiooni puhul ravile tuleb neid uurida järgmiste seisundite suhtes ning vajadusel ravida:

- Infektsioon/põletik
- Varjatud verekaotus
- Hüperparatüreoidism/fibroosistiline osteiit
- Alumiiniumi intoksikatsioon
- Hemoglobiнопaatiad, näiteks talasseemia või sirprakuline aneemia
- Vitamiinide puudus, näiteks foolhappe või vitamiin B 12 puudus
- Hemolüüs
- Maliigsed haigused, kaasa arvatud hulgimüeloom ja müelodüsplastiline sündroom
- Alatoitlus

Laboratoorne jälgimine

Regulaarselt soovitatakse kontrollida täisvere analüüsi ja trombotsüütide arvu.

Hemoglobiinisaldust tuleb määrata üks kord nädalas, kuni selle tase on stabiliseerunud soovitud vahemikus ja säilitusannus on kindlaks määratud. Pärast annuse igakordset muutmist tuleb hemoglobiinisaldust määrata jälle üks kord nädalas, kuni tema stabiliseerumiseni soovitud vahemikus. Edasi tuleb hemoglobiinisaldust määrata regulaarsete intervallide järel.

Dynepo ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida seerumi biokeemilisi näitajaid, sh kreatiniini ja kaaliumi väärtusi.

Muud

Olgugi et Dynepo kasutamisel ei ole esinenud anafülaktilisi reaktsioone (võivad esineda erütropoetiinile), on soovitatav esimene annus manustada arsti järelevalve all.

Dynepo kasutamine nefroskleroosiga dialüüsi veel mittesaavatel patsientidel tuleb otsustada individuaalselt, sest võimalikku neerupuudulikkuse süvenemise kiirenemist ei saa kindlasti välistada.

Hemodialüüsi ajal võivad Dynepo'ga ravitavad patsiendid vajada tõhusamat antikoagulantravi, et vältida arteriovenoosse šundi umbumist.

Epoetiini väärkasutamine tervetel isikutel võib põhjustada hemoglobiinisalduse ja hematokriti ülemäära tõusu. See võib olla seotud eluohtlike kardiovaskulaarsüsteemi tüsistuste tekkega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühtegi koostoimeuuringut ei ole läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes Dynepo'ga ei ole koostoimeid ilmnenu.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus: loomuuuringud ei anna piisavalt infot mõjudest rasedusele (vt punkt 5.3). Inimestele avalduvat potentsiaalset riski veel ei tunda. Antud ravimi väljakirjutamisse rasedatel naistele tuleb suhtuda ettevaatusega. Ravimi kasutamisel raseduse ajal tuleb kaaluda samaaegse rauaasendusravi määramist emale.

Imetamine: ei ole teada, kas Dynepo eritub inimese rinnapiima. Et paljud ühendid erituvad rinnapiima, tuleb Dynepo manustamisel rinnaga toitvale emale suhtuda ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dynepo ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Umbes 10%-l patsientidest esineb kõrvaltoimeid. Levinumad neist on hüpertensioon, tromboos ja peavalu. Kliinilise kogemuse põhjal epoetiiniga saab hüpertensiooni ja tromboosiriski vähendada annuse titreerimise teel, nii et hemoglobiini tase jääb 10 kuni 12 g/dl vahele.

Dynepo ravi ajal esinenud kõrvaltoimete sagedus on toodud allolevas tabelis. Sagedusrühmades olevad kõrvaltoimed on toodud raskusastme vähenevas järjekorras:

<u>Organismi funktsionaalne süsteem</u>	<u>Sage</u> (>1/100, <1/10)	<u>Aeg-ajalt</u> (>1/1000, <1/100)	<u>Harv</u> (>1/10 000, <1/1000)
<u>Vere- ja lümfisüsteemi häired:</u>		polütsüteemia trombotsütoos	
<u>Närvisüsteemi häired:</u>	peavalu		krambid
<u>Vasaku laarsed häired:</u>	hüpertensioon		
<u>Seedetrakti häired:</u>		Kõhulahtisus iiveldus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</u>		sügelus	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</u>	süstekoha tromboos	Valu süstekoha reaktsioon (nt valu, verejooks)	

Seerumi biokeemiliste näitajate, sh kreatiniini ja kaaliumi, sisalduse suurenemist on Dynepo ravi ajal esinenud harva (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Epoetiini maksimaalset annust, mida võib ohutult manustada üksik- või korduvannusena, ei ole kindlaks määratud.

Juhul, kui hemoglobiinisaldust/hematokritti ei ole hoolikalt jälgitud ja annust vastavalt kohandatud, võib ravi tulemusena tekkida polütsüteemia. Juhul, kui soovitud vahemik on ületatud, tuleb ravi epoetiin delta katkestada niikauaks, kuni hemoglobiinisaldus/hematokrit langevad soovitud vahemikku. Seejärel jätkata epoetiini manustamist väiksemas annuses (vt lõik 4.2).

Tõsise polütsüteemia korral võib osutuda vajalikuks tavapäraste meetodite (flebotoomia) kasutamine hemoglobiinisalduse langetamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: aneemiavastased ained – ATC kood: B03XA.

Erütropoetiin on glükoproteiin, mis stimuleerib erütrotsüütide moodustumist tüvirakust pärinevatest eellasrakkudest. Ta toimib mitoosi stimuleeriva faktorina ja rakkude diferentseerumist mõjustava hormoonina.

Erütropoetiini bioloogilist efektiivsust intravenoosse ja subkutaanse manustamise järgselt on näidatud erinevatel *in vivo* loomudelitel (rotid ja koerad). Epoetiin delta manustamise järgselt suureneb erütrotsüütide arv, hemoglobiinisaldus ja retikuloütsüütide arv, samuti ⁵⁹Fe inkorporatsiooni määr.

Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud inimestel neutraliseerivate epoetiin delta vastaste antikehade teket.

Manustamise peatamise järgselt saavutavad erütropoeesiga seotud parameetrid ravigeelse taseme 1-3 kuu jooksul. Subkutaanse manustamise järgselt toimuv erütropoeesi stimulatsioon on sarnane protsessile, mis toimub intravenoosse manustamise järgselt.

Vähihaiged patsiendid

Dynepo ei ole näidatud vähist tingitud aneemia ravis.

Epoetiinid on kasvufaktorid, mis stimuleerivad eelkõige punaste vereliblede teket. Erütropoetiini retseptorid võivad olla ekspresseeritud mitmete erinevate vähirakkude pinnal.

Viies erütropoetiin alfa, beeta ja darbepoetiin alfa kontrollitud uuringus uuriti elulemust ja tuumori progresiooni 2833 patsiendil; neli neist olid platseebokontrollitud topeltpimeuuringud ning üks avatud uuring. Kaks uuringut hõlmasid patsiente, kes said keemiaravi. Kahes uuringus oli hemoglobiini kontsentratsiooni eesmärgiks 13 g/dl, ülejäänud kolmes oli see 12 - 14 g/dl. Avatud uuringus ei täheldatud erinevusi inimese rekombinantse erütropoetiini ja kontrollgrupi patsientide elulemuses. Neljas platseebokontrollitud uuringus oli üldise elulemuse riskisuhe vahemikus 1,25 ja 2,47 kontrollgrupi kasuks. Need uuringud on näidanud ühtlast selgitamata statistiliselt olulist suremuse tõusu kasvajast tingitud aneemiaga patsientidel, kes saavad inimese rekombinantset erütropoetiini võrreldes kontrollgrupiga. Uuringutes selgunud üldist elulemust ei saa rahuldavalt seletada tromboosi esinemissagedusega ning tüsistuste erinevusega, mis esinesid inimese rekombinantset erütropoetiini saajate ja kontrollgrupi vahel.

On teostatud ka süstemaatiline ülevaade rohkem kui 9000 patsiendil, kes osalesid kokku 57 kliinilises uuringus. Üldise suremuse metaanalüüs näitas ohusuhet 1,08 kontrollgrupi kasuks (95% CI: 0.99, 1.18; 42 uuringut ja 8167 patsienti). Inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravitud patsientide seas täheldati trombemboolsete sündmuste suhtelise riski tõusu (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 uuringut ja 6769 patsienti). Seetõttu on piisavalt tõendeid, et pidada inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravimist patsientidele olulisel määral kahjulikuks. Hetkel on ebaselge, kuivõrd need tulemused kehtivad inimese rekombinantse erütropoetiini manustamise kohta keemiaravi saavatele vähihaigetele patsientidele, kelle hemoglobiini kontsentratsioon on alla 13 g/dl, kuna ülevaadatud andmete hulgas oli selliseid patsiente vähe. Vähihaigetel, keda kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud aneemia tõttu ravitakse Dynepo'ga, pole elulemust ja kasvaja progressiooni uuritud. Ülalpool kirjeldatud kliiniliste uuringute tulemuste olulisus antud patsientide populatsiooni puhul on ebaselge; eriti tuleb arvestada, et neerudega seotud näidustuste korral on manustatavad doosid madalamad kui vähiga seotud näidustuste korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Erütropoetiini farmakokineetilisi omadusi epoetiin delta manustamise järgselt on uuritud nii tervetel vabatahtlikel kui ka kroonilise neerupuudulikkusega haigetel. Intravenoosse manustamise järgselt on jaotusruumala lähedane kogu vere ruumalaga, olles 0,063 kuni 0,097 l/kg. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on patsientidel vahemikus 4,7 kuni 13,2 tundi. Tervetel inimestel on poolväärtusaeg umbes 50% võrra lühem. Annuse 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg manustamise järgselt püsib erütropoetiin seerumis mõõdetavas kontsentratsioonis vähemalt 24 tundi. Epoetiin delta 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg intravenoosse manustamise järgselt suureneb erütropoetiini ekspositsioon patsientidel annusega proportsionaalselt. Epoetiin delta kumuleerumist ei täheldatud pärast korduvat intravenoosset manustamist kolm korda nädalas.

Seerumi maksimaalne kontsentratsioon epoetiin delta subkutaanse manustamise järgselt saabub 8 kuni 36 tundi pärast süstet. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta poolväärtusaeg on pikem kui intravenoosel manustamisel, olles haigetel 27 kuni 33 tundi. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta biosaadavus on 26 kuni 36%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiinetel rottidel ja jänestel läbiviidud katses Dynepo ja epoetiin alfaga puudusid teratogeensed mõjud, kuid täheldati ravimirühmaga seotud pöörduvat mõju järglaste kasvule ja hematopoeesile. Mittekliinilistes uuringutes ilmnenud nähtusi täheldati ainult juhtudel, kui ravimi süsteemse ekspositsiooni määr ületas määratlemisväärselt inimesel kasutatava annuse puhul saavutatava taseme, ja seega ei oma kliinilist tähtsust.

6. FARMAKOKEETILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriummonofosfaat, monohüdraat
Naatriumdifosfaat, heptahüdraat
Polisorbaat 20
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Koostoime uuringute puudumise tõttu ei tohi käesolevat ravimit segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoidke süstlaid valguse eest kaitsmiseks kartongpakendis.

Avamata eeltäidetud süstlaid võib hoida jahutamata kujul, kuid temperatuuril, mis on madalam kui 25 °C, ühe, maksimaalselt 5-päevase, perioodi jooksul. Üle vaadatud kõlblikkusaeg alla 25 °C temperatuuril hoidmise puhul ei tohi ületada vastavalt 24-kuulisele müügiajale määratud kõlblikkusaega. Viiepäevase alla 25 °C temperatuuril hoidmise möödumisel tuleb süstlad ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eeltäidetud süstal koosneb I tüüpi klaaskolvist koos broombutüülkautšukist sulguriga, 27G roostevabast terasest nõelast ning selle kautšukist ja polüstüreenist kolvistopperist ja nõelakaitsest. Pakendis 6 eeltäidetud süstalt.

6.6 Erinõuded kasutatud meditsiinitoote või meditsiinitootest või selle käitlemisest tulenevate jäätmematerjalide hävitamiseks

Kasutamata toode või jääkmaterjal tuleb utiliseerida vastavalt kohalikele nõuetele.

Subkutaansel manustamisel tuleb süstekohta vahetada iga süstekorra ajal.

Kontrollige eeltäidetud süstalt enne kasutamist. Seda võib kasutada ainult siis, kui lahus on selge, värvitu, ilma nähtavate osakesteta ja kui see on veetaolise konsistentsiga.

Ärge raputage süstalt. Pikemaajaline jõuline raputamine võib denatureerida toimeaine.

Süstal on kasutamiseks valmis ning nõelatorke vigastuse vältimiseks on kasutusel nõelakaitse. See ei mõjuta süstla tavapärast kasutamist ning süstalt võib vahenditega roteerida. Manustage nõutud kogus. Pärast eeltäidetud süstlas oleva nõutud süstevedeliku koguse süstimist visake ülejäänud kogus minema. Nõelakaitse katab süstimisel nõela nipea, kui kolb vabastada. Laske süstlal üles liikuda seni, kuni kogu nõela pikkus on kaetud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/211/012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa kuupäev: 18. märts 2002

Viimase pikendamise kuupäev: 18. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave käesoleva ravimpreparaadi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti (EMA) veebilehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo, 10 000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 10 000 TÜ (20 000 TÜ/ml) epoetiin deltat.

Epoetiin delta on toodetud inimese rakuliinis (HT-1080) geenitehnoloogia abil. Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstlas.

Selge, värvitu, veetaoline aine.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dynepo on näidustatud kroonilisest neerupuudulikkusest (CRF) tingitud aneemia sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud patsientidel. Seda võib kasutada nii dialüüsravi saavate kui ka mittesaavate patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Dynepo'ga peaks alustama arst, kellel on varasemaid kogemusi CRF-st tingitud aneemia ravis.

Dynepo annus tuleb määrata individuaalselt, kusjuures ravi eesmärgiks on hoida hemoglobiinisaldus vahemikus 10 kuni 12 g/dl.

Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad sõltuvalt vanusest, soost ja üldisest haiguskoormusest olla erinevad; vajalik on patsiendi seisundi ja haiguskulu hinnang iga patsiendi puhul eraldi. Dynepo'd tuleb manustada kas subkutaanselt või intravenoosselt, et hemoglobiin ei tõuseks üle 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutaanse manustamine on soovitatav hemodialüüsi mittesaavatel patsientidel, et vältida perifeersetes veenides punktsiooni.

Patsiendi organismi variaabluse tõttu võib aeg-ajalt täheldada hemoglobiini väärtusi, mis on üleval või allpool hemoglobiini soovitud taset. Hemoglobiini taseme muutusi saab reguleerida doosiga, nii et hemoglobiin jääks vahemikku 10 g/dl (6,2 mmol/l) kuni 12g/dl (7,5 mmol/l). Hemoglobiini püsimist tihedalt aega kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) tuleks vältida; juhiseid doosi reguleerimise kohta, kui hemoglobiini väärtus on kõrgemal kui 12 g/dl (7,5 mmol/l) on kirjeldatud allpool (vt lõiku "Annuse kohandamine").

Vältida tuleb hemoglobiini tõusu rohkem kui 2 g/dL (1,25 mmol/l) nelja nädala jooksul. Kui see juhtub, tuleb annust vastavalt juhiste kohandada.

Et aneemia sümptomite ravis kasutataks Dynepo madalaimaid annuseid, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Annuse kohandamine

Veeni manustamisel on algannus 50 TÜ/kg kohta kolm korda nädalas. Subkutaansel manustamisel 50 TÜ/kg kohta kaks korda nädalas.

Erütropoetiini kasutamine esimese kolme kuu jooksul pärast peritoneaaldialüüsi alustamist ei pruugi olla vajalik, sest sel perioodil esineb sageli hemoglobiini tõusu.

Enne Dynepo annuse kohandamist tuleb jätta piisavalt aega, et määratleda patsiendi reageerimine raviannusele. Et erütropoeesiks vajatakse aega, siis võib esineda umbes 4-nädalane intervall annuse kohandamise ajast (alustamine, suurendamine, vähendamine või katkestamine) kuni märkimisväärse muutuse tekkeni hemoglobiinisalduses. Seetõttu ei tohi annust muuta sagedamini kui üks kord kuus, välja arvatud juhtudel, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Annust tuleb vähendada 25 % – 50 % võrra või ravim mõneks ajaks ajutiselt katkestada ning seejärel uuesti alustada, kui:

- hemoglobiin on ≥ 12 g/dl või
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul kiiremini kui 2 g/dl.

Annust tuleb suurendada 25 % – 50 % võrra, kui:

- hemoglobiin langeb alla 10 g/dl ja
- hemoglobiini tase tõuseb 4 nädala jooksul aeglasemalt kui 0.7 g/dl.

Manustamine

Dynepo't võib manustada intravenoosselt või subkutaanselt. Ise võib subkutaanset manustamist teostada pärast pädeva meditsiinitöötaja poolset juhendamist.

Dynepo vajalik nädalaannus on Dynepo subkutaansel manustamisel väiksem võrreldes intravenoosse manustamisega.

Subkutaansel injektsioonil peaks sisestama kogu naha pikkuse perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti; nahavolti peaks hoidma kogu süstimise ajal.

Hävitage süstal pärast esmast ühekordset kasutamist.

Erilised patsientide grupid

Dynepo'd ei tohi kasutada vähiga seotud aneemia raviks.

Annuse spetsiifiline kohandamine vanematel inimestel ei ole vajalik.

Homosügootse sirprakulise aneemia ja neerupuudulikkusega patsientidel tuleks võimaluse korral hemoglobiinisaldust hoida tasemel 7 kuni 9 g/dl.

Kogemus lastega on piiratud.

Piiratud kogemuse tõttu ei ole Dynepo kasutamise efektiivsus ja ohutus kindlaks määratud maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.
Kontrollimatu hüpertensioon.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi hemoglobiini kontsentratsioon ületada lõigus 4.2 soovitatud sihtkontsentratsiooni ülempiiri.

Kliiniliste uuringute käigus on täheldatud surma ja raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski tõusu, kui erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA) manustati patsientidele, kellel hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollitud uuringute käigus pole näidatud, et epoetiinidel oleks oluline efekt, kui neid manustada juhtudel, kus hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui aneemia sümptomite kontrollimiseks ja vereülekande vältimiseks vajalik tase.

Hüpertensioon

Enamusel kroonilise neerupuudulikkusega haigetest on anamneesis ka hüpertooniatõbi. Dynepo ravi ajal võib patsientidel esineda vererõhu tõusu või olemasoleva hüpertensiooni süvenemist.

Seetõttu tuleb patsientidel Dynepo ravi ajal erilist tähelepanu pöörata vererõhu jälgimisele ja kontrollile. Vererõhku tuleb adekvaatselt kontrolli all hoida enne ravi alustamist ja ravi ajal, et vältida ägedate tüsistuste nagu hüpertensiivne entsefalopaatia ja sellega seotud tüsistuste (krampid, insult) teket. Selliste reaktsioonide tekkimisel nõuavad need arsti viivitamatut sekkumist ja intensiivravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata äkki tekkinud teravale migreenitaolisele peavalule kui võimalikule ohusignaalile.

Vererõhu tõus võib vajada ravi antihüpertensiivsete ravimitega või olemasolevate hüpertooniavastaste ravimite annuste tõstmist. Lisaks tuleb kaaluda manustatava Dynepo annuse vähendamist. Kui vererõhuväärtused jäävad kõrgeks, võib osutada vajalikuks Dynepo ravi ajutine katkestamine. Kui hüpertensioon on saadud ravi tõhustamisega kontrolli alla, tuleb Dynepo ravi taas alustada väiksema annusega.

Rauasisalduse määramine

Dynepo ravi ajal võib tekkida tõeline või funktsionaalne rauadefitsiit. See on ka kõige sagedasem põhjus mittetäieliku reageeringu tekkeks erütropoetiinravile.

Seetõttu tuleb enne Dynepo ravi alustamist ja ravi ajal hinnata patsiendi rauadepoode mahtu (transferriini saturatsioon ja seerumi ferritiin). Transferriini saturatsioon peab olema vähemalt 20% ja ferritiin vähemalt 100 ng/ml. Kui transferriini saturatsioon langeb alla 20% või ferritiin langeb alla 100 ng/ml, tuleb manustada rauapreparaate. Peaaegu kõik patsiendid vajavad lõpuks täiendavalt rauapreparaate, et tõsta transferriini saturatsiooni ja ferritiini taset või säilitada neid tasemel, mis on vajalik Dynepo poolt stimuleeritud erütropoeesi jaoks.

Epoetiinile resistentne või ravile vähealluv aneemia, mis ei reageeri annusele 20 000 TÜ/nädalas, vajab täiendavaid uuringuid, sealhulgas ka hematoloogikonsultatsiooni.

Rauaga küllastatud patsientidel ja ebaadekvaatsel reaktsiooni puhul ravile tuleb neid uurida järgmiste seisundite suhtes ning vajadusel ravida:

- Infektsioon/põletik
- Varjatud verekaotus
- Hüperparatüreoidism/hüperöstüiline osteiit
- Alumiiniumi intoksikatsioon
- Hemoglobiinoopaatiaid, näiteks talasseemia või sirprakuline aneemia
- Vitamiinide puudus, näiteks foolhappe või vitamiin B 12 puudus
- Hemolüüs
- Maliigrid haigused, kaasa arvatud hulgimüeloom ja müelodüsplastiline sündroom
- Alateitlus

Laboatoorne jälgimine

Regulaarselt soovitatakse kontrollida täisvere analüüsi ja trombotsüütide arvu.

Hemoglobiinisaldust tuleb määrata üks kord nädalas, kuni selle tase on stabiliseerunud soovitud vahemikus ja säilitusannus on kindlaks määratud. Pärast annuse igakordset muutmist tuleb hemoglobiinisaldust määrata jälle üks kord nädalas, kuni tema stabiliseerumiseni soovitud vahemikus. Edasi tuleb hemoglobiinisaldust määrata regulaarsete intervallide järel.

Dynepo ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida seerumi biokeemilisi näitajaid, sh kreatiniini ja kaaliumi väärtusi.

Muud

Olgugi et Dynepo kasutamisel ei ole esinenud anafülaktilisi reaktsioone (võivad esineda erütropoetiinile), on soovitatav esimene annus manustada arsti järelevalve all.

Dynepo kasutamine nefroskleroosiga dialüüsi veel mittesaavatel patsientidel tuleb otsustada individuaalselt, sest võimalikku neerupuudulikkuse süvenemise kiirenemist ei saa kindlasti välistada.

Hemodialüüsi ajal võivad Dynepo'ga ravitavad patsiendid vajada tõhusamat antikoagulantravi, et vältida arteriovenoosse šundi umbumist.

Epoetiini väärkasutamine tervetel isikutel võib põhjustada hemoglobiinisalduse ja hematokriti ülemäära tõusu. See võib olla seotud eluohtlike kardiovaskulaarsüsteemi tüsistuste tekkega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühtegi koostoimeuuringut ei ole läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes Dynepo'ga ei ole koostoimeid ilmnenu.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus: loomuuuringud ei anna piisavalt infot mõjudest rasedusele (vt punkt 5.3). Inimestele avalduvat potentsiaalset riski veel ei tunda. Antud ravimi väljakirjutamisse rasedatele naistele tuleb suhtuda ettevaatusega. Ravimi kasutamisel raseduse ajal tuleb kaaluda rasedusest varem alustatud raudaasendusravi määramist emale.

Imetamine: ei ole teada, kas Dynepo eritub inimese rinnapiima. Et paljud ühendid erituvad rinnapiima, tuleb Dynepo manustamisse rinnaga toitvale emale suhtuda ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dynepo ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Umbes 10%-l patsientidest esineb kõrvaltoimeid. Levinumad neist on hüpertensioon, tromboos ja peavalu. Kliinilise kogemuse põhjal epoetiiniga saab hüpertensiooni ja tromboosiriski vähendada annuse titreerimise teel, nii et hemoglobiini tase jääb 10 kuni 12 g/dl vahele.

Dynepo ravi ajal esinenud kõrvaltoimete sagedus on toodud allolevas tabelis. Sagedusrühmades olevad kõrvaltoimed on toodud raskusastme vähenemas järjekorras:

<u>Organismi funktsionaalne süsteem</u>	<u>Sage</u> (<u>>1/100, <1/10</u>)	<u>Aeg-ajalt</u> (<u>>1/1000, <1/100</u>)	<u>Harv</u> (<u>>1/10 000, <1/1000</u>)
<u>Veri- ja lümfisüsteemi häired:</u>		polütsüteemia trombotsütoos	
<u>Karvisüsteemi häired:</u>	peavalu		krambid
<u>Vaskulaarsed häired:</u>	hüpertensioon		
<u>Seedetrakti häired:</u>		Kõhulahtisus iiveldus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</u>		sügelus	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha</u>	süstekoha tromboos	Valu süstekoha reaktsioon	

reaktsioonid:		(nt valu, verejooks)	
---------------	--	----------------------	--

Seerumi biokeemiliste näitajate, sh kreatiniini ja kaaliumi, sisalduse suurenemist on Dynepo ravi ajal esinenud harva (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Epoetiini maksimaalset annust, mida võib ohutult manustada üksik- või korduvannusena, ei ole kindlaks määratud.

Juhul, kui hemoglobiinisaldust/hematokritti ei ole hoolikalt jälgitud ja annust vastavalt kohandatud võib ravi tulemusena tekkida polütsüteemia. Juhul, kui soovitatud vahemik on ületatud, tuleb ravi epoetiin delta katkestada niikauaks, kuni hemoglobiinisaldus/hematokrit langevad soovitatud vahemikku. Seejärel jätkata epoetiini manustamist väiksemas annuses (vt lõik 4.2).

Tõsise polütsüteemia korral võib osutuda vajalikuks tavapäraste meetodite (flebotoomia) kasutamine hemoglobiinisalduse langetamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: aneemiavastased ained – ATC kood: B05XA.

Erütropoetiin on glükoproteiin, mis stimuleerib erütrotsüütide vormeerumist tüvirakust pärinevatest eellasrakkudest. Ta toimib mitoosse stimuleeriva faktorina ja rakkude diferentseerumist mõjustava hormoonina.

Erütropoetiini bioloogilist efektiivsust intravenoosse ja subkutaanse manustamise järgselt on näidatud erinevatel *in vivo* loomudelitel (rotid ja koerad). Epoetiin delta manustamise järgselt suureneb erütrotsüütide arv, hemoglobiinisaldus ja retikulotsüütide arv, samuti ⁵⁹Fe inkorporatsiooni määr.

Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud inimestel neutraliseerivate epoetiin delta vastaste antikehade teket.

Manustamise peatamise järgselt saavutavad erütropoesiga seotud parameetrid ravieelse taseme 1-3 kuu jooksul. Subkutaanse manustamise järgselt toimuv erütropoeesi stimulatsioon on sarnane protsessile, mis toimub intravenoosse manustamise järgselt.

Vähihaiged patsiendid

Dynepo ei ole näidustatud vähist tingitud aneemia ravis.

Epoetiinid on kasvufaktorid, mis stimuleerivad eelkõige punaste vereliblede teket. Erütropoetiini retseptorid võivad olla ekspresseeritud mitmete erinevate vähirakkude pinnal.

Vües erütropoetiin alfa, beeta ja darbepoetiin alfa kontrollitud uuringus uuriti elulemust ja tuumori progressiooni 2833 patsiendil; neli neist olid platseebokontrollitud topeltpimeuuringud ning üks avatud uuring. Kaks uuringut hõlmasid patsiente, kes said keemiaravi. Kahes uuringus oli hemoglobiini kontsentratsiooni eesmärgiks 13 g/dl, ülejäänud kolmes oli see 12 - 14 g/dl. Avatud uuringus ei täheldatud erinevusi inimese rekombinantse erütropoetiini ja kontrollgrupi patsientide elulemuses. Neljas platseebokontrollitud uuringus oli üldise elulemuse riskisuhe vahemikus 1,25 ja 2,47 kontrollgrupi kasuks. Need uuringud on näidanud ühtlast selgitamata statistiliselt olulist suremuse tõusu kasvaja tingitud aneemiaga patsientidel, kes saavad inimese rekombinantset erütropoetiini võrreldes kontrollgrupiga. Uuringutes selgunud üldist elulemust ei saa rahuldavalt seletada tromboosi esinemissagedusega ning tüsistuste erinevusega, mis esinesid inimese rekombinantset erütropoetiini saajate ja kontrollgrupi vahel.

On teostatud ka süstemaatiline ülevaade rohkem kui 9000 patsiendil, kes osalesid kokku 57 kliinilises uuringus. Üldise suremuse metaanalüüs näitas ohusuhet 1,08 kontrollgrupi kasuks (95% CI: 0.99, 1.18; 42 uuringut ja 8167 patsienti). Inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravitud patsientide seas täheldati trombemboolsete sündmuste suhtelise riski tõusu (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 uuringut ja 6769 patsienti). Seetõttu on piisavalt tõendeid, et pidada inimese rekombinantse erütropoetiiniga ravimist patsientidele olulisel määral kahjulikuks. Hetkel on ebaselge, kuivõrd need tulemused kehtivad inimese rekombinantse erütropoetiini manustamise kohta keemiaravi saavatele vähihaigetele patsientidele, kelle hemoglobiini kontsentratsioon on alla 13 g/dl, kuna ülevaadatud andmete hulgas oli selliseid patsiente vähe. Vähihaigetel, keda kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud aneemia tõttu ravitakse Dynepo'ga, pole elulemust ja kasvaja progressiooni uuritud. Ülalpool kirjeldatud kliiniliste uuringute tulemuste olulisus antud patsientide populatsiooni puhul on ebaselge; eriti tuleb arvestada, et neerudega seotud näidustuste korral on manustatavad doosid madalamad kui vähiga seotud näidustuste korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Erütropoetiini farmakokineetilisi omadusi epoetiin delta manustamise järgselt on uuritud nii tervetel vabatahtlikel kui ka kroonilise neerupuudulikkusega haigetel. Intravenoosse manustamise järgselt on jaotusruumala lähedane kogu vere ruumalaga, olles 0,063 kuni 0,097 l/kg. Elimineerimise poolväärtusaeg on patsientidel vahemikus 4,7 kuni 13,2 tundi. Tervetel inimestel on poolväärtusaeg umbes 50% võrra lühem. Annuse 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg manustamise järgselt püsib erütropoetiin seerumis mõõdetavas kontsentratsioonis vähemalt 24 tundi. Epoetiin delta 50 TÜ/kg kuni 300 TÜ/kg intravenoosse manustamise järgselt suureneb erütropoetiini ekspositsioon patsientidel annusega proportsionaalselt. Epoetiin delta kumuleerumist ei täheldatud pärast korduvat intravenoosset manustamist kolm korda nädalas.

Seerumi maksimaalne kontsentratsioon epoetiin delta subkutaanse manustamise järgselt saabub 8 kuni 36 tundi pärast süstet. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta poolväärtusaeg on pikem kui intravenoosel manustamisel, olles haigetel 27 kuni 33 tundi. Subkutaanselt manustatud epoetiin delta biosaadavus on 26 kuni 36%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiinetel rottidel ja jänestel läbiviidud katsetes Dynepo ja epoetiin alfaga puudusid teratogeensed mõjud, kuid täheldati ravimiga seotud pöörduvat mõju järglaste kasvule ja hematopoesile. Mittekliinilistes uuringutes ilmnenud nähtusi täheldati ainult juhtudel, kui ravimi süsteemse ekspositsiooni määr ületas märkimisväärselt inimesel kasutatava annuse puhul saavutatava taseme, ja seega ei oma kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriummonofosfaat, monohüdraat
Naatriumdifosfaat, heptahüdraat
Polüsorbaat 20
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Koostoime uuringute puudumise tõttu ei tohi käesolevat ravimit segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoidke süstlaid valguse eest kaitsmiseks kartongpakendis.

Avamata eeltäidetud süstlaid võib hoida jahutamata kujul, kuid temperatuuril, mis on madalam kui 25 °C, ühe, maksimaalselt 5-päevase, perioodi jooksul. Üle vaadatud kõlblikkusaeg alla 25 °C temperatuuril hoidmise puhul ei tohi ületada vastavalt 24-kuulisele müügiajale määratud kõlblikkusaega. Viiepäevase alla 25 °C temperatuuril hoidmise möödumisel tuleb süstlad ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eeltäidetud süstal koosneb I tüüpi klaaskolvist koos broombutüülkautšukist sulguriga, 27G roostevabast terasest nõelast ning selle kautšukist ja polüstüreenist kolvistopperist ja nõelakaitsest. Pakendis 6 eeltäidetud süstalt.

6.6 Erinõuded kasutatud meditsiinitoote või meditsiinitootest või selle kahtlusest tulenevate jäätmematerjalide hävitamiseks

Kasutamata toode või jääkmaterjal tuleb utiliseerida vastavalt kohalikele nõuetele.

Subkutaansel manustamisel tuleb süstekohta vahetada iga süstekorra ajal.

Kontrollige eeltäidetud süstalt enne kasutamist. Seda võib kasutada ainult siis, kui lahus on selge, värvitu, ilma nähtavate osakesteta ja kui see on veetaolise konsistentsiga.

Ärge raputage süstalt. Pikemaajaline jõuline raputamine võib denatureerida toimeaine.

Süstal on kasutamiseks valmis ning nõelatorke vigastuse vältimiseks on kasutusel nõelakaitse. See ei mõjuta süstla tavapärast kasutamist ning süstalt võib vahenditega roteerida. Manustage nõutud kogus. Pärast eeltäidetud süstlas oleva nõutud süsteveeliku koguse süstimist visake ülejäänud kogus minema. Nõelakaitse katab süstimisel nõela niipea, kui kolb vabastada. Laske süstlal üles liikuda seni, kuni kogu nõela pikkus on kaetud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/211/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa kuupäev: 18. märts 2002

Viimase pikendamise kuupäev: 18. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave käesoleva ravimpreparaadi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti (EMA) veebilehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

**A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES
VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Retseptiravim (vt Lisa I, Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

- **RAVIMPREPARAADI OHUTUS JA TÕRUSAKS KASUTAMISEKS ESITATUD TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Ei kohaldata

- **MUUD TINGIMUSED**

Müügiloa hoidja kohustub läbi viima ravimiohutuse järelevalve kavas ette nähtud uuringud ja täiendavad ravimiohutuse järelevalvega seotud tegevused.

Värskendatud riskijuhtimise kava puudutab CHMP inimestel kasutatavate meditsiinitoodete riskijuhtimissüsteemide juhist, v.a. asjaolu, et riskijuhtimise kava tavapärased uuendusi tuleb teha kord aastas kuni 3-aastase PSUR tsüklini.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo 1000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Epoetiin delta.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 1000 TÜ (2000 TÜ/ml) epoetiin deltat.

3. ABIAINED

Abiained: naatriummonofosfaatmonohüdraat, naatriumdifosfaatheptahüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 0,5 ml epoetiin delta lahust eeltäidetud süstlas, pakendis 6 tk.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Veenisiseseks või nahaaluseks manustamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult juhul, kui lahus on selge ja värvitu. Lugege pakendi infolehte enne ravimi kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni (EXP):

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte hoida sügavkülmikus. Süstlaid hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ühekordseks kasutamiseks. Mitte kasutada järelle jäänud lahust.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/211/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON KELJEEFSES PUNKTKIRJAS

Dynepo 1000

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA RAVIMITAHVLIL VÕI -LEHEL RAVIMILEHT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo 1000 TÜ/0,5 ml
Süstelahus
Epoetiin delta

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTLA MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dynepo 1000 TÛ/0,5 ml
Süstelahus
Epoetiin delta
IV/SK

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml (2000 TÛ/ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dynepo 2000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Epoetiin delta

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 2000 TÜ (4000 TÜ/ml) epoetiin deltat.

3. ABIAINED

Abiained: naatriummonofosfaatmonohüdraat, naatriumdifosfaatheptahüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 0,5 ml epoetiin delta lahust eeltäidetud süstlas, pakendis 6 tk.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Veenisiseseks või nahaaluseks manustamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult juhul, kui lahus on selge ja värvitu. Lugege pakendi infolehte enne ravimi kasutamist.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni (EXP):

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmikus. Süstlaid hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI ÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ühekordseks kasutamiseks. Mitte kasutada järele jäänud lahust.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/211/002

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON RELJEEFSES PUNKTKIRJAS**

Dynepo 2000

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA RAVIMITAHVLIL VÕI -LEHEL
{RAVIMILEHT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo 2000 TÛ/0,5ml
Süstelahus
Epoetiin delta

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTLA MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dynepo 2000 TÛ/0,5 ml
Süstelahus
Epoetiin delta
IV/SK

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

0,5 ml (4000 TÛ/ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo 3000 TÜ/0,3 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Epoetiin delta.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Eeltäidetud süstal 0,3 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 3000 TÜ (10000 TÜ/ml) epoetiin deltat.

3. ABIAINED

Abiained: naatriummonofosfaatmonohüdraat, naatriumdifosfaatheptahüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 0,3 ml epoetiin delta lahust eeltäidetud süstlas, pakendis 6 tk.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Veenisiseseks või nahaaluseks manustamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult juhul, kui lahus on selge ja värvitu. Lugege pakendi infolehte enne ravimi kasutamist.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni (EXP):

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmikus. Süstlaid hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ühekordseks kasutamiseks. Mitte kasutada järele jäänud lahust.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/211/003

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON RELJEEFSES PUNKTKIRJAS**

Dynepo 3000

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA RAVIMITAHVLIL VÕI -LEHEL RAVIMILEHT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo 3000 TÛ/0.3ml
Süstelahus
Epoetiin delta

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTLA MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dynepo 3000 TÛ/0,3 ml
Süstelahus
Epoetiin delta
IV/SK

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

0,3 ml (10 000 TÛ/ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dynepo 4000 TÜ/0,4 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Epoetiin delta.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Eeltäidetud süstal 0,4 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 4000 TÜ (10000 TÜ/ml) epoetiin deitat.

3. ABIAINED

Abiained: naatriummonofosfaatmonohüdraat, naatriumdifosfaatheptahüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 0,4 ml epoetiin delta lahust eeltäidetud süstlas, pakendis 6 tk.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Veenisiseseks või nahaaluseks manustamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult juhul, kui lahus on selge ja värvitu. Lugege pakendi infolehte enne ravimi kasutamist.

8. KÖLBLIKUSAEG

Kölblik kuni (EXP):

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmikus. Süstlaid hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ühekordseks kasutamiseks. Mitte kasutada järele jäänud lahust.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/211/004

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON RELJEEFSES PUNKTKIRJAS**

Dynepo 4000

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA RAVIMITAHVLIL VÕI -LEHEL RAVIMILEHT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo 4000 TÛ/0.4ml
Süstelahus
Epoetiin delta

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTLA MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dynepo 4000 TÛ/0,4 ml
Süstelahus
Epoetiin delta
IV/SK

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,4 ml (10 000 TÛ/ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dynepo 5000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Epoetiin delta.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 5000 TÜ (10000 TÜ/ml) epoetiin deltat.

3. ABIAINED

Abiained: naatriummonofosfaatmonohüdraat, naatriumdifosfaatheptahüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 0,5 ml epoetiin delta lahust eeltäidetud süstlas, pakendis 6 tk.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Veenisiseseks või nahaaluseks manustamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult juhul, kui lahus on selge ja värvitu. Lugege pakendi infolehte enne ravimi kasutamist.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni (EXP):

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmikus. Süstlaid hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ühekordseks kasutamiseks. Mitte kasutada järele jäänud lahust.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/211/010

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON RELJEEFSES PUNKTKIRJAS**

Дyneпо 5000

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA RAVIMITAHVLIL VÕI -LEHEL RAVIMILEHT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo 5000 TÛ/0.5ml
Süstelahus
Epoetiin delta

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTLA MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dynepo 5000 TÛ/0,5 ml
Süstelahus
Epoetiin delta
IV/SK

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml (10 000 TÛ/ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dynepo 6000 TÜ/0,3 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Epoetiin delta.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Eeltäidetud süstal 0,3 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 6000 TÜ (20000 TÜ/ml) epoetiin deitat.

3. ABIAINED

Abiained: naatriummonofosfaatmonohüdraat, naatriumdifosfaatheptahüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 0,3 ml epoetiin delta lahust eeltäidetud süstlas, pakendis 6 tk.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Veenisiseseks või nahaaluseks manustamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT PULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult juhul, kui lahus on selge ja värvitu. Lugege pakendi infolehte enne ravimi kasutamist.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni (EXP):

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmikus. Süstlaid hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ühekordseks kasutamiseks. Mitte kasutada järele jäänud lahust.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/211/011

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON RELJEEFSES PUNKTKIRJAS**

Dynepo 6000

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA RAVIMITAHVLIL VÕI -LEHEL RAVIMILEHT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo 6000 TÛ/0.3ml
Süstelahus
Epoetiin delta

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTLA MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dynepo 6000 TŪ/0,3 ml
Süstelahus
Epoetiin delta
IV/SK

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

0,3 ml (20 000 TŪ/ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dynepo 8000 TÜ/0,4 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Epoetiin delta.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Eeltäidetud süstal 0,4 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 8000 TÜ (20000 TÜ/ml) epoetiin deitat.

3. ABIAINED

Abiained: naatriummonofosfaatmonohüdraat, naatriumdifosfaatheptahüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 0,4 ml epoetiin delta lahust eeltäidetud süstlas, pakendis 6 tk.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Veenisiseseks või nahaaluseks manustamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult juhul, kui lahus on selge ja värvitu. Lugege pakendi infolehte enne ravimi kasutamist.

8. KÖLBLIKUSAEG

Kölblik kuni (EXP):

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmikus. Süstlaid hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ühekordseks kasutamiseks. Mitte kasutada järele jäänud lahust.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/211/012

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON RELJEEFSES PUNKTKIRJAS**

Dynepo 8000

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA RAVIMITAHVLIL VÕI -LEHEL RAVIMILEHT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo 8000 TÛ/0.4ml
Süstelahus
Epoetiin delta

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTLA MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dynepo 8000 TŮ/0,4 ml
Süstelahus
Epoetiin delta
IV/SK

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

0,4 ml (20 000 TŮ/ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dynepo 10 000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Epoetiin delta.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab toimeainena 10000 TÜ (20000 TÜ/ml) epoetiin delta.

3. ABIAINED

Abiained: naatriummonofosfaatmonohüdraat, naatriumdifosfaatheptahüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 0,5 ml epoetiin delta lahust eeltäidetud süstlas, pakendis 6 tk.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Veenisiseseks või nahaaluseks manustamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult juhul, kui lahus on selge ja värvitu. Lugege pakendi infolehte enne ravimi kasutamist.

8. KÕLBLIKUSAEG

Korralik kuni (EXP):

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmikus. Süstlaid hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ühekordseks kasutamiseks. Mitte kasutada järele jäänud lahust.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/211/005

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON RELJEEFSES PUNKTKIRJAS**

Dynepo 10000

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA RAVIMITAHVLIL VÕI -LEHEL RAVIMILEHT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynepo 10 000 TÜ/0.5ml
Süstelahus
Epoetiin delta

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTLA MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dynepo 10 000 TÛ/0,5 ml
Süstelahus
Epoetiin delta
IV/SK

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

0,5 ml (20 000 TÛ/ml)

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT – KASUTAJAINFO

Dynepo 1000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Dynepo 2000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Dynepo 3000 TÜ/0,3 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Dynepo 4000 TÜ/0,4 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Dynepo 5000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Dynepo 6000 TÜ/0,3 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Dynepo 8000 TÜ/0,4 ml süstelahus eeltäidetud süstlas
Dynepo 10000 TÜ/0,5 ml süstelahus eeltäidetud süstlas

Epoetiin delta

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on mistahes lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi juhul, kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui tekib mõni tõsine kõrvalmõju või täheldate mõnda antud infolehes loetletud kõrvalnähtu, teatage sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Dynepo ja milleks seda kasutatakse?
2. Mida on vaja teada enne Dynepo kasutamist?
3. Kuidas võtta Dynepo'd?
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dynepo'd säilitada?
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON DYNEPO JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE?

Epoetiin delta on inimese erütropoetiin, mis on saadud geeni aktivatsiooni tehnoloogiat kasutades inimese rakuliinil.

Epoetiin delta on hormoon, mis soodustab vere punaliblede tootmist luuüdis. Vere punalibled on väga tähtsad, sest nad sisaldavad hemoglobiini, valku, mille abil hapnik teie kehas ringleb.

Dynepo'd kasutatakse kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud aneemia sümptomite leevendamiseks (väsimus, nõrkus, õhupuudus) täiskasvanud patsientidel. Aneemia on verehaigus, mida iseloomustab vere punaliblede arv ja langus. Dynepo'd võib kasutada dialüüsi (vere puhastamise meetod) saavalatel või mittesaavalatel haigetel.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE DYNEPO KASUTAMIST?

Ärge kasutage Dynepo'd

- kui olete allergiline (ülitundlik) epoetiin delta või Dynepo mõne muu koostisosa suhtes;
- kui teil on raskusi oma vererõhu kontrolli all hoidmisega.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Dynepo

Arst jälgib hoolikalt teie hemoglobiini taset, et hoida see vajalikus vahemikus (10 – 12 g/dl) ning seetõttu võib ta muuta Dynepo annuste suurust. Aeg-ajalt võivad teie hemoglobiini väärtused olla vajalikust tasemest kõrgemal või madalamal. Teie arst reguleerib annuseid nii, et hemoglobiinid pole pidevalt kõrgemal kui 12 g/dl, mis võib olla seotud südame-veresoonkonna sündmuste (nt südameinfarkt) kõrgema tekkeriskiga.

Teie vererõhku tuleb hoolikalt jälgida enne ravi alustamist Dynepo'ga ja ravi ajal. Kui teie vererõhk tõuseb, võib teie arst anda teile vererõhku alandavat ravimit või tõsta teie poolt kasutatava vererõhku alandava ravimi annust. Võib osutuda vajalikuks ka Dynepo annust vähendada või ravi lühiajaliselt katkestada.

Kui teil esineb tugevaid peavalusid, torkavaid migreeni tüüpi peavalusid või peavaluhoogusid, peate viivitamatult ühendust võtma oma arstiga. Tegemist võib olla teie vererõhu märkimisväärse tõusuga.

Teie arst mõõdab Dynepo ravi ajal teie vere rauasisaldust ja võib määrata teile rauapreparaate.

Teie arst jälgib teie veres erinevate biokeemiliste ainete taset, sh kreatiniini ja kaaliumi taset.

Dialüüsravi ajal on sageli vaja suurendada verd vedeldavate ravimite annust, sest vere punaliblede arvu tõus võib põhjustada dialüüsitoru umbumist.

Dynepo ei pruugi sobida alla 18-aastastele patsientidele või neeru- ja maksaprobleemidega haigetele.

Dynepo'd ei tohi kasutada terved inimesed. Sellega võivad kaasneda rasked südam- ja veresoonkonda kahjustavad kõrvaltoimed, mis võivad lõppeda surmaga.

Dynepo kasutamine vähihaigetel ei ole heaks kiidetud.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Siiski ei ole siiani koostoimeid teiste ravimitega Dynepo ravi ajal ilmnenud.

Dynepo manustamine toidu ja joogiga

Toidul ja joogil pole Dynepo'le mingit mõju.

Rasedus ja imetamine

Informeerige oma arsti sellest, kui te olete rase, toidate last rinnaga või kahtlustate rasedust.

Teie arst otsustab, missugune ravi sobib teile raseduse ajal kõige paremini.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole täheldatud toimet autojuhtimise ega masinatega töötamise võimele.

3. KUIDAS VÕTTA DYNEPO'D?

Teie arstil on neeru puudulikkuse ravi ja erütropoetiini kasutamise kogemus. Esimene annus manustatakse teie meditsiinilise järelevalve all, sest harvadel juhtudel võib tekkida allergiline reaktsioonid.

Dynepo ravi eesmärgiks on säilitada teie hemoglobiinitaset vahemikus 10 kuni 12 g/dl. Dynepo'd võib manustada intravenoosselt (veenisiselt) või subkutaanselt (nahaaluselt). Hemodialüüsravi mitte saavatele patsientidele, kellel pole rajatud veeniteed manustatakse Dynepo'd tavaliselt subkutaanselt.

Subkutaanse manustamise korral tuleb süstekohta vahetada iga süstekorra ajal.

Teie Dynepo raviannuse otsustab arst individuaalselt vastavalt teie vajadusele.

Teie arst hoiab teie hemoglobiini taset vahemikus 10 kuni 12 g/dl. Aeg-ajalt võivad teie hemoglobiini väärtused olla soovitud vahemikust ülal või allpool. Siiski ei tohi teie hemoglobiini väärtused pikemat aega üle 12 g/dl. Teid jälgitakse hoolikalt veendumaks, et aneemia sümptomite leevendamiseks kasutatakse Dynepo madalaimat annust.

Võtke Dynepo'd täpselt nii, nagu arst on käskinud. Ebakindluse korral pidage nõu arsti või apteekriga.

Tavaliselt on algannus 50 TÜ/kg kohta kolm korda nädalas veenisiseselt või 50 TÜ/kg kohta kaks korda nädalas nahaaluselt.

Seejärel määrab teie arst säilitusannuse, mis hoiab hemoglobiinitaseme soovitud vahemikus.

Peamiselt seetõttu, et uute vere punaliblede tootmiseks vajatakse aega, võib kuluda umbes 4 nädalat ravi alustamisest kuni aneemiast paranemiseni. Teie arst ei muuda tõenäoliselt teie annust sagedamini kui üks kord kuus.

Pärast annuse igakordset muutmist tehakse teile sageli vereanalüüse (üks kord nädalas) nii kaua, kuni teie hemoglobiinitase jõuab soovitud vahemikku. Edasi kontrollitakse teie hemoglobiinitaset regulaarsete ajavahemike järel.

Ravi Dynepo'ga on tavaliselt pikaajaline.

Kui manustate endale lubatust rohkem Dynepo'd

Dynepo annused kõiguvad väga suurtes piirides. Kui te kogemata manustate endale liiga suure annuse, siis rääkige sellest oma arstile. Vajalikuks võib osutuda teie vere kontrollimine.

Kui te unustate Dynepo'd kasutada

Ärge kasutage kahekordset annust, et korvata unustatud annuseid. Menestage järgmine annus tavalisel ajal.

Kui lõpetate Dynepo kasutamise

Dynepo kasutamist ei tohi lõpetada enne, kui olete sellest teatanud oma arstile või apteekrile.

Dynepo süstimine iseendale

Teie arst võib otsustada, et kõige parem on, kui te süstite ise endale Dynepo'd. Arst või õde näitab, kuidas seda endale süstida. Ärge üritage ennast süstida, kui teid pole õpetatud seda tegema.

Käesoleva infolehe lõpus on toodud juhised, kuidas endale ise Dynepo'd süstida.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Dynepo põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi igal juhul neid ei esine.

Kui tekib mõni tõsine kõrvaltoime või täheldate endal mistahes kõrvaltoimeid, mida ei ole loetletud selles infolehes, informeerige sellest oma arsti või apteekrit.

Kõige sagedamini (1% – 10% patsientidest) esinevad kõrvaltoimed Dynepo kasutamisel on:

- vereõhu tõus. Isegi normaalse vererõhuga patsientidel võib esineda märkimisväärne vererõhu tõus ja olemasolev kõrgvererõhutõbi võib süveneda (vaata lõik 2. Mida on vaja teada enne Dynepo kasutamist).
- kui te saate hemodialüüsravi, võib tekkida dialüüsiatorude umbumine aneemiast paranemise tõttu (vere punaliblede arvu tõus). Sageli on vajalik verd vedeldavate ravimite annuste suurendamine, et umbumist ära hoida.
- peavalu.

Muud, harvemini (0,1% – 1% patsientidest) esinevad kõrvaltoimed on nahasügelus, valu, süstekoha reaktsioonid (nagu näiteks kipitus ja veritsus), gripitaoline reaktsioon, kõhulahtisus, iiveldus.

Krampe on esinenud harva (vähem kui ühel tuhandest patsiendist).

Dynepo võib põhjustada muutusi vere koostises. See seisneb vere punaliblede ja trombotsüütide arvu tõus.

Samuti võivad esineda muutused vere biokeemiliste näitajate osas, nt kreatiniini ja kaaliumi taseme tõus.

5. KUIDAS SÄILITADA DYNEPO'D?

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas!

Ravimit ei tohi pakendil märgitud säilivuskuupäevast ja süstlal märgitud tähisele „EXP” järgnevast kuupäevast hiljem kasutada. Säilivuskuupäev viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida välispakendis valguse eest kaitstult. Mitte külmutada.

Avamata eeltäidetud süstlaid võib hoida jahutamata kujul, kuid temperatuuril, mis on madalam kui 25 °C, ühe, maksimaalselt 5-päevase, perioodi jooksul. Viiepäevane periood peab lõppema enne kõlblikkusaega, mis on toodud karbil ja süstla etiketil “EXP” järel. Viiepäevase alla 25 °C temperatuuril hoidmise möödumisel tuleb süstlad ära visata.

Lahus on selge, värvitu, veetaoline ja ilma nähtavate osakesteta. Ärge seda kasutage, kui see on hägune või kui selles on nähtavaid osakesi. Ärge raputage süstalt enne kasutamist.

Hävitage süstal pärast esmast ühekordset kasutamist.

Ravimeid ei tohi visata olmeprügi või heitvee hulka. Küsige ravimijäätide õige hävitamise kohta täpsemat informatsiooni oma apteekrilt. Antud meetmetega aitate sästa keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Dynepo sisaldab?

- Aktiivseks toimeaineks on epoetiin delta, mille 0,5 ml sisaldab 1000 TÜ (toimeühikut) (2000 TÜ/ml), mille 0,5 ml sisaldab 2000 TÜ (4000 TÜ/ml), mille 0,3 ml sisaldab 3000 TÜ (10000 TÜ/ml), mille 0,4 ml sisaldab 4000 TÜ (10000 TÜ/ml), mille 0,5 ml sisaldab 5000 TÜ (20000 TÜ/ml), mille 0,3 ml sisaldab 6000 TÜ (20000 TÜ/ml), mille 0,4 ml sisaldab 8000 TÜ (20000 TÜ/ml), või mille 0,5 ml sisaldab 10000 TÜ (20000 TÜ/ml) epoetiin deltat.
- Dynepo teisteks süstitavateks koostisaineteks on ühealuseline naatriumfosfaat (monohüdraat), kahealuseline naatriumfosfaat (heptahüdraat), polüosorbaat 20, naatriumkloriid ja vesi.

Dynepo sisaldab alla 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt «naatriumivaba».

Milline Dynepo välja näeb ja pakendi sisu?

Süstelahus eeltäidetud süstlas.

Lahuse doseerimine:

- 1000 TÜ/0,5 ml
- 2000 TÜ/0,5 ml
- 3000 TÜ/0,3 ml
- 4000 TÜ/0,4 ml
- 5000 TÜ/0,5 ml
- 6000 TÜ/0,3 ml
- 8000 TÜ/0,4 ml
- 10000 TÜ/0,5 ml

Pakendis on 6 eeltäidetud süstalt.

Dynepo on selge, värvitu ja veetaoline süstelahus, mis sisaldab epoetiin deltat.

Müügiloa hoidja ja tootja

Dynepo müügiloa hoidjaks on Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Ühendkuningriik.

Tootja on Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Rootsi.

Lisainformatsiooni saamiseks käesoleva ravimpreparaadi kohta võtke palun ühendust müügiloa hoidja kohaliku esindajaga.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Belgique/België/Belgien,

Shire Pharmaceuticals Ltd
 Hampshire International Business Park,
 Chineham, Basingstoke
 Hampshire, RG24 8EP
 Vereinigtes Königreich/Royaume-Uni, Verenigd
 Koninkrijk
 Tel. : +44 1256 894 894

Luxembourg/Luxemburg

Shire Pharmaceuticals Ltd
 Hampshire International Business Park,
 Chineham, Basingstoke
 Hampshire, RG24 8EP,
 Vereinigtes Königreich/Royaume-Uni
 Tel. : +44 1256 894 894

България/ Česká Republika/ Danmark/ Eesti/ Ελλάδα/

Ireland/ Ísland/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ Nederland/ Norge/ Österreich/ Polska/ România/ Slovenija/ Slovenská Republika/ Suomi/ Sverige/United Kingdom

Shire Pharmaceuticals Ltd
 Hampshire International Business Park,
 Chineham, Basingstoke
 Hampshire, RG24 8EP,
 Великобритания/Velká
 Británie/Storbritannien/Suurbritannia/
 Ηνωμένο Βασίλειο/United Kingdom/Bretland/
 Lielbritānija/Jungtinė
 Karalystė/Nagy-Britannia/Verenigd Koninkrijk/
 Storbritannia/Wielka Brytania/Marea Britanie/
 Velika Britanija/Vel'ká
 Britânia/Iso-Britannia/Storbritannien
 Tel/Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh: +44 1256 894 894

France

Shire France S.A.
 88, rue du Dome
 92514 Boulogne-Billancourt Cedex
 Tel.: +33 (1) 46 10 90 00

Deutschland

Shire Deutschland GmbH
 Siegburger Str. 229b
 50679 Köln
 Tel.: + 49 221 802 500

Portugal

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
 Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
 28008 Madrid, Espanha
 Tel. : +34 91 550 06 91

España

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
 Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
 28008 Madrid
 Tel. : +34 91 550 06 91

Italia

Shire Italia S.p.A
 Corso Italia, 29
 50123 Firenze
 Tel.: + 39 055 288860

Info eht on viimati kooskõlastatud

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on tootud Euroopa Ravimiameti (EMA) veebilehel:
<http://www.emea.europa.eu/>.

Informatsioon iseenda süstimise kohta

Käesolev lõik sisaldab infot, kuidas endale Dynepo'd süstida. Oluline on see, et te ei üritaks ennast süstida, kui arst või õde pole teile seda õpetanud. Dynepo'ga antakse kaasa süstla kaitsekork ning arst või õde näitab, kuidas seda kasutada. Kui te pole süstimise osas endas kindel või teil on küsimusi, paluge abi arstilt või õelt.

Kuidas ma endale Dynepo'd süstin?

Peate end süstima kaks korda nädalas nahaaluse koe sisse, mida nimetatakse nahaaluseks süstimiseks ehk subkutaanseks injektsiooniks. Süstitava Dynepo kogus sõltub teie kaalust ja reaktsioonist ravimile. Teie arst või õde ütleb, kui palju ja kui sageli on Dynepo'd vaja süstida.

Vajalik varustus

Endale nahaaluse süsti tegemiseks vajate uut Dynepo'ga eeltäidetud süstalt koos süstla kaitsekorkiga.

Mida ma peaksin tegema enne endale nahaaluse Dynepo süsti tegemist?

1. Võtke oma Dynepo'ga eeltäidetud süstal külmkapist välja.
2. Ärge raputage eeltäidetud süstalt.
3. Kontrollige, et annus vastab arsti ettekirjutusele.
4. Kontrollige kõlblikkusaega eeltäidetud süstla sildil (EXP:). Mitte kasutada, kui kuupäev on hilisem kui näidatud kuu viimane päev.
5. Kontrollige Dynepo väljanägemist. See peab olema selge. Kui see on hägune või selles leidub osakesi, ei tohi te seda kasutada.
6. Mugavamaks süstimiseks laske eeltäidetud süstlal 30 min. toatemperatuuril seista või hoidke eeltäidetud süstalt õrnalt oma käes mõni minut. Ärge soojendage Dynepo'd mingil muul moel (näiteks ei tohi seda soojendada mikrolaineahjus või kuumas vees).
7. Eeltäidetud süstla ümbrist **ei tohi** eemaldada enne, kui olete valmis süstima.
8. **Peske käed korralikult puhtaks.**

Leidke mugav hästivalgustatud koht ning asetage Dynepo eeltäidetud süstal sinna, kust te need kergesti kätte saate.

Kuidas ma end Dynepo süstimiseks ette valmistan?

Enne Dynepo süstimist peate tegema järgmist:

1. Hoidke süsta komplekti selle külgedelt ja eemaldage nõela ümbert õrnalt plastikust ümbris ja kummist kaitsekork ilma väänamata. Tõmmake otse eemale. Ärge puutuge nõela ega vajutage kolbi.
2. Võite märgata eeltäidetud süstlas väikest õhumulli. Õhumulli pole enne süstimist vaja eemaldada. Süstimine koos õhumulliga on ohutu;
3. Võite nüüd kasutada eeltäidetud süstalt.

Kuhu ma tean end süstima?

Kõige sobivamad paigad, kuhu end süstida, on:

- Reie ülaosa; ja
- Kõhu allosa, v.a. naba ümbrus.

Vahetage iga kord kohta, kuhu süstite, et üks koht valusaks ei muutuks. Kui teid süstib keegi teine, võib süstida ka käsivarre sisekülje sisse.

Kuidas ma end süstin?

1. Puhastage nahk ja näpistage nahka pöidla ja nimetissõrme vahel ilma seda pigistamata.
2. Viige nõel täielikult naha sisse, nagu arst või õde teile näitas.

3. Tõmmake kolbi kergelt väljapoole, et näha, et te pole torganud veresoonde. Kui näete süstlas verd, eemaldage nõel ja viige teise kohta.
4. Suruge kolbi süstlas aeglaselt ja ühtlaselt, hoides samal ajal oma nahka näpistatuna pöidla ja nimetissõrme vahel.
5. Veenduge, et süstite korraga üksnes sellise koguse, nagu arst või õde on teile määranud.
6. Pärast lahuse süstimist eemaldage nõel ja laske nahk lahti.
7. Vabastage kolb, lastes süstlal vahendi sees üles liikuda seni, kuni kogu nõela osa on kaetud.
8. Kasutage süstimiseks ühte süstalt ainult ühel korral.

Pidage meeles

Kui teil on probleeme, ärge peljake küsida abi oma arstilt või õelt.

Kasutatud süstalde äraviskamine

Teie Dynepo süstaldel on nõela kaitsekork, et vältida torkevigastusi pärast kasutamist ja seetõttu pole vaja rakendada erilisi ettevaatusabinõusid äraviskamiseks.