

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Dynepo 1000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Az előretöltött fecskendő 0,5 ml-es adagban 1000 NE (2000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

A delta-epoetint génaktiválási technológiával, emberi sejtekben (HT-1080) állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Átlátszó, színtelen és vízszerű.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Dynepo a krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére szolgál felnőtt betegekben. Dializált és nem dializált betegek esetében egyaránt használható.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Dynepo kezelést a krónikus veseelégtelenség kapcsán fellépő anémia kezelésében járatos szakorvosnak kell kezdeményeznie.

A Dynepo adagolását egyénileg kell beállítani úgy, hogy a hemoglobinszintet a 10 – 12 g/dl közötti céltartományban tartsák.

Az anémia tünetei és következményei a kortól, a nemtől és az összes betegségtehtől függően változhatnak. Elengedhetetlen, hogy az orvos értékelje az adott beteg kórtörténetét és állapotát. A Dynepo beadását szubkután vagy intravénás módon kell végezni úgy, hogy a hemoglobinszint ne emelkedjen 12 g/dl (7,5 mmol/l) fölé. A hemodialízisben nem részesülő betegeknél a szubkután beadást kell előnyben részesíteni, így elkerülhető a perifériás vénák megszurása.

A betegben végbemenő változások miatt alkalmanként előfordulhatnak a kívánt hemoglobinszint feletti és alatti egyedi hemoglobin értékek. A hemoglobinszint változását az adagolással kell kiküszöbölni úgy, hogy a hemoglobin szintje a 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közötti céltartományban maradjon. Kerülni kell a tartós 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti hemoglobinszintet. Be kell tartani az alább leírt (lásd az Adagolás bekezdést alább), a 12 g/dl (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet meghaladó értékek esetén alkalmazandó adagmódosítási utasításokat.

El kell kerülni, hogy a hemoglobinszint 4 hét alatt több, mint 2 g/dl-rel (1,25 mmol/l-rel) emelkedjen. Ha ez bekövetkezik, akkor követni kell a megadott adagmódosítási utasításokat.

A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani annak biztosítására, hogy az anémia tüneteinek megfelelő szabályzásához a legkisebb elfogadott Dynepo adag kerüljön alkalmazásra.

### Adagolás

A kezdő adag intravénás alkalmazás esetén 50 NE/ttkg, hetenként háromszor. Szubkután adagolás esetén 50 NE/ttkg, hetenként kétszer.

A peritoneális dialízis megkezdését követő első három hónap alatt lehet, hogy nincs szükség eritropoietin alkalmazására, mivel ebben az időszakban gyakran fordul elő a hemoglobinszint emelkedése.

Az adag módosítása előtt elegendő időt kell hagyni annak a meghatározásához, hogy a beteg miként reagál a Dynepo adott dózisára. Az erythropoesishez szükséges idő miatt az adag módosításának bevezetés, emelés, csökkentés illetve elhagyás az időpontja és a hemoglobinszint jelentős változása között mintegy 4 hét telhet el. Ennek megfelelően az adag módosítására – hacsak nincs klinikai javallata – ne kerüljön sor gyakrabban, mint havonta egyszer.

25% – 50%-kal csökkenteni kell az adagot vagy átmenetileg meg kell vonni, majd később újra indítani a kezelést, ha:

- a hemoglobinszint eléri a  $\geq 12$  g/dl-t;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban  $> 2$  g/dl-t.

25% – 50%-kal emelni kell az adagot, ha:

- a hemoglobinszint  $< 10$  g/l alá esik;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban kisebb mint 0,7 g/dl.

### Alkalmazás

A Dynepo intravénásan vagy szubkután alkalmazható. Önálló szubkután alkalmazás a szakorvos által nyújtott képzés után lehetséges.

Szubkután alkalmazás esetén a Dynepo szükséges heti adagja kisebb az intravénás alkalmazáshoz képest.

Szubkután injekciók esetén a tű teljes hosszát be kell illeszteni merőlegesen a hüvelykujjal és mutatóujjal tartott bőrhajlatba, és a bőrhajlatot tartani kell az injekció alatt.

A fecskendőt az első egyszeri használat után dobja el.

### Különleges betegcsoportok

A Dynepo nem javallott rákkal párosuló anémia esetén való alkalmazásra.

Idős betegek esetében nincs szükség az adag módosítására.

A homozigóta sárlősejtes anémiában és veseelégtelenségben szenvedő betegek teljes hemoglobin koncentrációját – amennyiben lehetséges – 7 és 9 g/dl között kell tartani.

Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

A Dynepo nem javallott károsodott májműködésű betegek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.  
Kezeletlen hipertónia.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a fenntartott hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 szakaszban ajánlott hemoglobin célkoncentráció felső határát.

Klinikai vizsgálatokban megnövekedett halálozási kockázatot és súlyos kardiovaszkuláris eseményeket figyeltek meg a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéknél nagyobb hemoglobinszint beállítására adott eritropoézis-stimuláló szerek (ESA-k) esetében.

A kontrollált klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az alkalmazott epoetinekkel kapcsolatban szignifikáns előnyöket, amikor azokkal a hemoglobin koncentrációját az anémia tüneteinek kezeléséhez, illetve a vérátömlesztéshez szükséges szint fölé emelték.

### Hipertónia

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek legnagyobb részének a kórelőzményében szerepel hipertónia. A Dynepo kezelésben részesülő betegek a vérnyomásuk emelkedését, illetve a már fennálló hipertóniájuk súlyosbodását tapasztalhatják. Ezért különös figyelmet kell fordítani a Dynepo kezelést kapó betegek vérnyomásának a szoros ellenőrzésére és rendezésére. A kezelés megkezdése előtt és alatt is megfelelően rendezni kell a vérnyomást, hogy elkerüljék az akut szövődeményeket, amilyen a hipertóniás encephalopathia és a vele járó komplikációk (görcsroham, stroke). Amennyiben ezek a reakciók jelentkeznek, akkor azonnal orvoshoz kell fordulni, és intenzív ellátásra van szükség. Különös figyelmet kell fordítani a hirtelen jelentkező, éles, migrénszerű fejfájásra, ami figyelmeztető jel lehet.

A vérnyomás emelkedést vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adásával, illetve a már alkalmazott vérnyomáscsökkentők adagjának az emelésével kell kezelni. Ezen kívül fontolóra kell venni a Dynepo alkalmazott adagjának a csökkentését. Ha a vérnyomás magas marad, akkor a Dynepo kezelés átmeneti elhagyására lehet szükség.

Miután a vérnyomás rendeződött az intenzívebb kezelés hatására, csökkentett adaggal kell újra elkezdni a Dynepo kezelést.

### Vas meghatározás

A Dynepo kezelés alatt abszolút vagy funkcionális vashiány alakulhat ki. Ez az eritropoetin kezelésre adott elégtelen válasz leggyakoribb oka.

Ennek megfelelően a Dynepo kezelés előtt és alatt fel kell mérni a beteg vasraktárait, ezen belül a transferrin telítettséget és a szérum ferritin szintet. A transferrin telítettség legalább 20%, a ferritin szint pedig legalább 100 ng/ml kell, hogy legyen. Ha a transferrin telítettség 20% alá, illetve a ferritin szint 100 ng/ml alá esik, akkor vasat kell adni. Gyakorlatilag végül minden beteg esetében vaspótlást kell adni, hogy a Dynepo által serkentett erythropoesishez szükséges szintre növelje, illetve szinten tartsa a transferrin telítettséget és a ferritinszintet.

A heti 20 000 NE epoetinre nem vagy elégtelenül reagáló betegek anémiáját ki kell vizsgálni, hematológus szakorvossal konzultálva.

A kellő vaspótlást kapott, de a Dynepo kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetében a következő állapotok kivizsgálására és kezelésére van szükség, ha az állapot fennáll:

- fertőzés, illetve gyulladás;
- okkult vérvesztés;
- hyperparathyreosis/osteitis fibrosa cystica;
- alumínium mérgezés,
- haemoglobinopathia, pl. thalassaemia vagy sarlósejtes anémia;
- vitaminhiány, pl. folsav- vagy B<sub>12</sub>-vitamin-hiány;
- haemolysis;
- malignus megbetegedés, pl. myeloma multiplex vagy myelodysplasiás szindróma;
- alultápláltság.

### Laboratóriumi ellenőrzés

A teljes vérkép és thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése javasolt.

A hemoglobinszintet hetenként egyszer meg kell határozni, amíg a kijelölt céltartományban nem stabilizálódik, és a fenntartó adagot meg nem állapították. Az adag minden változtatása után hetenként egyszer meg kell mérni a hemoglobinszintet, amíg az meg nem állapodik a céltartományban. Utána is rendszeres időközönként ellenőrizni kell a hemoglobinszintet.

A Dynepo kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a vérkémiai értékeket, így a szérumkreatinin és kálium koncentrációt is.

#### Egyéb

Bár Dynepo esetében nem figyelték meg, de mivel eritropoetin mellett előfordulhat anafilaxiás reakció, ezért az első adag alkalmazására orvosi felügyelet mellett kerüljön sor.

A még dialízisre nem került nephrosclerosisos betegek esetében a Dynepo alkalmazását egyénre szabottan kell meghatározni, mivel a veseelégtelenség felgyorsuló progressziójának a lehetősége nem zárható ki biztonsággal.

A hemodialízis alatt Dynepo-t kapó betegek esetében szükséges lehet megemelni a véralvadást gátló gyógyszerek adagját, hogy megelőzzék az arterio-venosus shunt bealvadását.

Epoetin alkalmazása egészséges emberekben a hemoglobin és a hematokrit szint túlzott emelkedéséhez vezethet, ami életveszélyes szív- és érrendszeri szövődményekkel járhat.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Kölsönhatási vizsgálatok nem kerültek elvégzésre.

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a Dynepo kezelés alatt fellépő kölsönhatásokról.

### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Terhesség: az állatkísérletek elégtelenek a terhességre gyakorolt hatás vizsgálatához (lásd 5.3 pont). Az emberekre ható potenciális kockázatok ismeretlenek. Körültekintően kell eljárni a gyógyszer terhes nőknél való alkalmazásakor. Amennyiben terhesség alatt alkalmazzák, akkor fontolóra kell venni, hogy az anya egyidejű vaspótlást kapjon.

Szoptatás: Nem ismeretes, hogy a Dynepo kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mivel sok vegyület átjut az anyatejbe, ezért szoptató nők esetében a Dynepo alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

A Dynepo nincs hatással, vagy csak elhanyagolható hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

### **4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A betegek mintegy 10%-a esetében várható, hogy mellékhatást fog tapasztalni. A leggyakoribbak a hipertónia, a beadás kapcsán fellépő trombózis és fejfájás. Az epoetinnel kapcsolatos klinikai tapasztalatok szerint a hipertónia és a trombózis kockázata csökkenthető az adag titrálásával, hogy a hemoglobinszint 10-12 g/dl érték között legyen.

A Dynepo-kezelés során tapasztalt mellékhatások gyakoriságát az alábbi táblázat tartalmazza. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| <b><u>Szervrendszer</u></b>                              | <b><u>Gyakori</u><br/>(<math>\geq 1/100 - &lt; 1/10</math>)</b> | <b><u>Nem gyakori</u><br/>(<math>&gt; 1/1.000, &lt; 1/100</math>)</b>                                     | <b><u>Ritka</u><br/>(<math>&gt; 1/10.000, &lt; 1/1000</math>)</b> |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: |                                                                 | Polycytemia<br>Thrombocytosis                                                                             |                                                                   |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek:                     | Fejfájás                                                        |                                                                                                           | Görcsrohamok                                                      |
| Érbetegségek és tünetek:                                 | Hipertónia                                                      |                                                                                                           |                                                                   |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:                  |                                                                 | Hasmenés<br>Hányinger                                                                                     |                                                                   |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:      |                                                                 | Pruritus                                                                                                  |                                                                   |
| Általános tünetek az alkalmazás helyén fellépő reakciók: | Beadás kapcsán fellépő trombózis                                | Fájdalom<br>Az injekció helyén jelentkező reakció (pl. fájdalom, bevérzés)<br>Influenzaszerű tünetcsoport |                                                                   |

Megfigyelték vérkémiai értékek, így a kreatinin- és a káliumszint emelkedését (lásd 4.4 pont).

#### 4.9 Túlادagolás

A delta-epoetin egyszeri vagy ismételt adagoláskor biztonsággal alkalmazható maximális dózist nem határozták meg.

Ha nem ellenőrzik gondosan a hemoglobint, illetve a hematokrit értéket, és nem végzik el az alkalmazott adag megfelelő módosítását, akkor a kezelés következtében polycytemia alakulhat ki. Amennyiben meghaladják a javasolt céltartományt, akkor átmenetileg abba kell hagyni a delta-epoetin kezelést amíg a hemoglobin, illetve a hematokrit érték vissza nem tér az ajánlott céltartományba. Ezután a delta-epoetin kezelés csökkentett adaggal kezdhető újra (lásd 4.2 pont).

Súlyos polycytemia előfordulásakor hagyományos módszereket (phlebotomia) javasoltak a hemoglobinszint csökkentésére.

## 5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anémia elleni gyógyszerek - ATC kód: B03XA.

Az eritropoetin egy glikoprotein, amely serkenti a vörösvérsejtek kialakulását az őssejtek között található prekursor sejtekből. Mitózist stimuláló faktorként és a differenciálódást segítő hormonnként fejt ki a hatását.

Különféle állatokon (patkányokon és kutyákon) végzett modellkísérletekkel igazolták in vivo az eritropoetin biológiai hatékonyságát intravénás és szubkután alkalmazás esetén. A delta-epoetin alkalmazása után a vörösvérsejtszám, a hemoglobinszint, a reticulocyták száma, valamint az  $^{59}\text{Fe}$  beépülési rátája is megemelkedik.

A klinikai vizsgálatok során emberek esetében a klinikai válasz nem mutatta a delta-epoetin elleni neutralizáló ellenanyagok kialakulásának jelét.

Az alkalmazás leállításkor az erythropoiesis paraméterei 1 – 3 hónapos helyreállási időszak alatt visszatérnek a kiindulási szintre. A szubkután adagolás a vörösvérsejt képzés ugyanolyan jellegű serkentéséhez vezet, mint amilyen az intravénás alkalmazás esetén tapasztalható.

#### Rákos betegek

A Dynepo nem javallt rákkal kapcsolatos anémia kezelésére.

Az eritropoetin olyan növekedési faktor, amely elsősorban a vörösvérsejt-képződést serkenti. Az eritropoetin receptorok számos daganatos sejt felületén jelen lehetnek.

A túlélést és a tumorprogressziót az alfa- és béta-epoetin, valamint az alfa-darbepoetin öt nagy, összesen 2833 beteget tartalmazó kontrollált vizsgálatában elemezték, amely vizsgálatokból négy kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt elrendezésű vizsgálat volt. A vizsgálatokból kettőbe olyan betegeket vettek fel, akik kemoterápiás kezelés alatt álltak. Két vizsgálatban a cél hemoglobin-koncentráció  $> 13 \text{ g/dl}$  volt, a másik három vizsgálatban pedig  $12\text{--}14 \text{ g/dl}$ . A nyílt elrendezésű vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésében a rekombináns eritropoetinnel kezelt betegek és a kontrollok között. A négy placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélés relatív házárd értéke 1,25 és 2,47 között mozgott a kontrollok javára. Ezek a vizsgálatok állandó, meg nem magyarázott, statisztikailag szignifikáns mortalitásbeli többletet mutattak ki a kontrollokhoz képest azoknál a különböző, gyakori ráktípusok során fellépő anémiában szenvedő betegeknél, akik rekombináns humán eritropoetint kaptak. A vizsgálatok teljes túlélési kimenetelét nem sikerült kielégítően megmagyarázni a trombózis és a kapcsolódó szövődmények incidenciái közti különbséggel a humán rekombináns eritropoetint kapó és a kontrollcsoportban lévő betegek között.

Történt egy szisztematikus felülvizsgálat is, amely több mint 9000, 57 klinikai vizsgálatban szereplő beteget vont be. A teljes túlélési adatok metaanalízise alapján becsült relatív házárd 1,08 volt a kontrollok javára (95%-os CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg). A tromboembóliás események relatív kockázatának emelkedését (RR 1,67, 95%-os CI: 1,35, 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) figyelték meg a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennélfogva szilárd bizonyíték áll rendelkezésre annak feltételezésére, hogy jelentős ártalom érheti azokat a rákos betegeket, akiket rekombináns humán eritropoetinnel kezelnek. Annak mértéke, hogy ez a kimenetel milyen mértékben vonatkozik arra az esetre, amikor kemoterápiával kezelt rákos betegeknél rekombináns humán eritropoetint adnak a  $13 \text{ g/dl}$  alatti hemoglobin-koncentráció elérésére, tisztázatlan, mivel kevés ilyen jellemzővel bíró beteg szerepelt az átvizsgált adatok között. A Dynepo-kezelésben részesülő, krónikus veseelégtelenséggel összefüggő anémiában szenvedő rákos betegek teljes túlélését és tumorprogresszióját nem vizsgálták. Annak mértéke, hogy a fent tárgyalt klinikai vizsgálatokban megfigyelt kimenetelek vonatkoznak-e erre a betegcsoportra, tisztázatlan, különös tekintettel arra, hogy a renális indikációban adott dózisok alacsonyabbak a rákos indikációban adottakénál.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az eritropoetin farmakokinetikáját a delta-epoetin beadását követően tanulmányozták mind egészséges önkéntesek, mind pedig krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Az intravénás beadást követő  $0,063 - 0,097 \text{ l/kg-os}$  eloszlási térfogat megközelíti a teljes vértérfogatot. Az eliminációs felezési idő betegeknél  $4,7 - 13,2 \text{ óra}$ , az egészségesek esetében mintegy 50%-kal rövidebb. Az  $50 - 300 \text{ NE/ttkg-os}$  adagok beadása után legalább 24 órán keresztül van mérhető eritropoetin szint a szérumban. Az eritropoetin expozíció arányosan nő a delta-epoetin alkalmazása

után az 50 – 300 NE/ttkg-os intravénás adagot kapott betegek esetében. Hetenként háromszori ismételt intravénás adagolás után sem figyelték meg a delta-epoetin kumulálódását.

A szubkután alkalmazott delta-epoetin csúcskoncentrációját a szérumban az injekció beadása után 8 - 36 órával éri el. A szubkután alkalmazott delta-epoetin felezési ideje az intravénás alkalmazáskor mért értékhez képest megnyúlt, a betegekben 27 – 33 óra. A szubkután alkalmazott delta-epoetin biohasznosulása 26 – 36%-os.

### **5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei**

Teratogén hatást nem mutattak ki, de az utód növekedésére és vérképzésére gyakorolt, gyógyszerosztálytól függő reverzibilis hatást észleltek mind a Dynepo-val, mind az alfa-epoetinnel vemhes patkányokon és házinyulakon végzett állatkísérletekben.

A nem klinikai vizsgálatok során tapasztalt hatások kizárólag a maximális emberi kitettséget meghaladó mennyiség esetén voltak megfigyelhetők, amelyek így a klinikai alkalmazással kapcsolatban kevés jelentőséggel rendelkeznek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

Poliszorbát 20

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási tanulmány hiányában ezt a gyógyszerkészítményt nem szabad hígítani más gyógyszerkészítménnyel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben tárolandó (2 és 8°C). Nem fagyasztható. A fecskendőket az eredeti csomagolásban tárolja a fénytől való védelem érdekében!

A fel nem nyitott, előre feltöltött fecskendőket nem szükséges hűtőben tárolni, de tartsuk 25°C hőmérséklet alatt egyszeri alkalommal, legfeljebb 5 napig. 25°C hőmérséklet alatti tárolás esetén a lejárati időpontja nem lépheti túl a 24 hónapos, megengedett tárolási idő szerint meghatározott lejárati időpontot. Az 5 napon át 25°C hőmérséklet alatt történő tárolást követően az előre feltöltött fecskendőket el kell dobni.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Előretöltött I. típusú üveg fecskendő bróm-butil gumi dugóval, 27G-s, rozsdamentes acéltű kemény természetes gumival és polisztirol tűvédő kupakkal, polisztirol dugattyú-rúd és tű védőkészülék. Csomagolási egység: 6 db előretöltött fecskendő.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Szubkután alkalmazáskor az egyes injekciókat felváltva más-más helyre kell beadni.

Használat előtt ellenőrizze az előretöltött fecskendőt. Csak akkor használja ezt, ha az oldat tiszta, színtelen, nem láthatók szilárd részecskék benne és állaga a vízéhez hasonló. Ne rázza a fecskendőt. Tartós, erős rázás hatására a hatóanyag denaturálódhat.

A fecskendőre előzetesen tűt helyeztek fel, melyet a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében egy tűvédő véd. Ez nincs hatással a fecskendő normál működésére, és a fecskendő elforgatható a készülékben. Adja be a szükséges mennyiséget. Az injekció beadását követően, a dugattyú elengedése után a tűvédő eltakarja a tűt. Hagyja a fecskendőt felfelé mozdulni, amíg a tű teljesen be nem fed.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/02/211/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első engedélyezés dátuma: 2002. március 18

Utolsó megújítás dátuma: 2007 március 18

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

## **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Dynepo 2000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Az előretöltött fecskendő 0,5 ml-es adagban 2000 NE (4000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

A delta-epoetint génaktiválási technológiával, emberi sejtekben (HT-1080) állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Átlátszó, színtelen és vízszerű.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Dynepo a krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére szolgál felnőtt betegekben. Dializált és nem dializált betegek esetében egyaránt használható.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Dynepo kezelést a krónikus veseelégtelenség kapcsán fellépő anémia kezelésében járatos szakorvosnak kell kezdeményeznie.

A Dynepo adagolását egyénileg kell beállítani úgy, hogy a hemoglobinszintet a 10 – 12 g/dl közötti céltartományban tartsák.

Az anémia tünetei és következményei a kortól, a nemtől és az összes betegségtehtől függően változhatnak. Elengedhetetlen, hogy az orvos értékelje az adott beteg kórtörténetét és állapotát. A Dynepo beadását szubkután vagy intravénás módon kell végezni úgy, hogy a hemoglobinszint ne emelkedjen 12 g/dl (7,5 mmol/l) fölé. A hemodialízisben nem részesülő betegeknél a szubkután beadást kell előnyben részesíteni, így elkerülhető a perifériás vénák megszúrása.

A betegben végbemenő változások miatt alkalmanként előfordulhatnak a kívánt hemoglobinszint feletti és alatti egyedi hemoglobin értékek. A hemoglobinszint változását az adagolással kell kiküszöbölni úgy, hogy a hemoglobin szintje a 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közötti céltartományban maradjon. Kerülni kell a tartós 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti hemoglobinszintet. Be kell tartani az alább leírt (lásd az Adagolás bekezdést alább), a 12 g/dl (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet meghaladó értékek esetén alkalmazandó adagmódosítási utasításokat.

El kell kerülni, hogy a hemoglobinszint 4 hét alatt több, mint 2 g/dl-rel (1,25 mmol/l-rel) emelkedjen. Ha ez bekövetkezik, akkor követni kell a megadott adagmódosítási utasításokat.

A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani annak biztosítására, hogy az anémia tüneteinek megfelelő szabályzásához a legkisebb elfogadott Dynepo adag kerüljön alkalmazásra.

### Adagolás

A kezdő adag intravénás alkalmazás esetén 50 NE/ttkg, hetenként háromszor. Szubkután adagolás esetén 50 NE/ttkg, hetenként kétszer.

A peritoneális dialízis megkezdését követő első három hónap alatt lehet, hogy nincs szükség eritropoietin alkalmazására, mivel ebben az időszakban gyakran fordul elő a hemoglobinszint emelkedése.

Az adag módosítása előtt elegendő időt kell hagyni annak a meghatározásához, hogy a beteg miként reagál a Dynepo adott dózisára. Az erythropoesishez szükséges idő miatt az adag módosításának bevezetés, emelés, csökkentés illetve elhagyás az időpontja és a hemoglobinszint jelentős változása között mintegy 4 hét telhet el. Ennek megfelelően az adag módosítására – hacsak nincs klinikai javallata – ne kerüljön sor gyakrabban, mint havonta egyszer.

25% – 50%-kal csökkenteni kell az adagot vagy átmenetileg meg kell vonni, majd később újra indítani a kezelést, ha:

- a hemoglobinszint eléri a  $\geq 12$  g/dl-t;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban  $> 2$  g/dl-t.

25% – 50%-kal emelni kell az adagot, ha:

- a hemoglobinszint  $< 10$  g/l alá esik;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban kisebb mint 0,7 g/dl.

### Alkalmazás

A Dynepo intravénásan vagy szubkután alkalmazható. Önálló szubkután alkalmazás a szakorvos által nyújtott képzés után lehetséges.

Szubkután alkalmazás esetén a Dynepo szükséges heti adagja kisebb az intravénás alkalmazáshoz képest.

Szubkután injekciók esetén a tű teljes hosszát be kell illeszteni merőlegesen a hüvelykujjal és mutatóujjal tartott bőrhajlatba, és a bőrhajlatot tartani kell az injekció alatt.

A fecskendőt az első egyszeri használat után dobja el.

### Különleges betegcsoportok

A Dynepo nem javallott rákkal párosuló anémia esetén való alkalmazásra.

Idős betegek esetében nincs szükség az adag módosítására.

A homozigóta sárlósejtes anémiában és veseelégtelenségben szenvedő betegek teljes hemoglobin koncentrációját – amennyiben lehetséges – 7 és 9 g/dl között kell tartani.

Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

A Dynepo nem javallott károsodott májműködésű betegek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kezeletlen hipertónia.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a fenntartott hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 szakaszban ajánlott hemoglobin célkoncentráció felső határát.

Klinikai vizsgálatokban megnövekedett halálozási kockázatot és súlyos kardiovaszkuláris eseményeket figyeltek meg a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéknél nagyobb hemoglobinszint beállítására adott eritropoézis-stimuláló szerek (ESA-k) esetében.

A kontrollált klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az alkalmazott epoetinekkel kapcsolatban szignifikáns előnyöket, amikor azokkal a hemoglobin koncentrációját az anémia tüneteinek kezeléséhez, illetve a vérátömlesztéshez szükséges szint fölé emelték.

### Hipertónia

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek legnagyobb részének a kórelőzményében szerepel hipertónia. A Dynepo kezelésben részesülő betegek a vérnyomásuk emelkedését, illetve a már fennálló hipertóniájuk súlyosbodását tapasztalhatják. Ezért különös figyelmet kell fordítani a Dynepo kezelést kapó betegek vérnyomásának a szoros ellenőrzésére és rendezésére. A kezelés megkezdése előtt és alatt is megfelelően rendezni kell a vérnyomást, hogy elkerüljék az akut szövődeményeket, amilyen a hipertóniás encephalopathia és a vele járó komplikációk (görcsroham, stroke). Amennyiben ezek a reakciók jelentkeznek, akkor azonnal orvoshoz kell fordulni, és intenzív ellátásra van szükség. Különös figyelmet kell fordítani a hirtelen jelentkező, éles, migrénszerű fejfájásra, ami figyelmeztető jel lehet.

A vérnyomás emelkedést vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adásával, illetve a már alkalmazott vérnyomáscsökkentők adagjának az emelésével kell kezelni. Ezen kívül fontolóra kell venni a Dynepo alkalmazott adagjának a csökkentését. Ha a vérnyomás magas marad, akkor a Dynepo kezelés átmeneti elhagyására lehet szükség.

Miután a vérnyomás rendeződött az intenzívebb kezelés hatására, csökkentett adaggal kell újra elkezdni a Dynepo kezelést.

### Vas meghatározás

A Dynepo kezelés alatt abszolút vagy funkcionális vashiány alakulhat ki. Ez az eritropoetin kezelésre adott elégtelen válasz leggyakoribb oka.

Ennek megfelelően a Dynepo kezelés előtt és alatt fel kell mérni a beteg vasraktárait, ezen belül a transferrin telítettséget és a szérum ferritin szintet. A transferrin telítettség legalább 20%, a ferritin szint pedig legalább 100 ng/ml kell, hogy legyen. Ha a transferrin telítettség 20% alá, illetve a ferritin szint 100 ng/ml alá esik, akkor vasat kell adni. Gyakorlatilag végül minden beteg esetében vaspótlást kell adni, hogy a Dynepo által serkentett erythropoesishez szükséges szintre növelje, illetve szinten tartsa a transferrin telítettséget és a ferritinszintet.

A heti 20 000 NE epoetinre nem vagy elégtelenül reagáló betegek anémiáját ki kell vizsgálni, hematológus szakorvossal konzultálva.

A kellő vaspótlást kapott, de a Dynepo kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetében a következő állapotok kivizsgálására és kezelésére van szükség, ha az állapot fennáll:

- fertőzés, illetve gyulladás;
- okkult vérvesztés;
- hyperparathyreosis/osteitis fibrosa cystica;
- alumínium mérgezés,
- haemoglobinopathia, pl. thalassaemia vagy sarlósejtes anémia;
- vitaminhiány, pl. folsav- vagy B<sub>12</sub>-vitamin-hiány;
- haemolysis;
- malignus megbetegedés, pl. myeloma multiplex vagy myelodysplasiás szindróma;
- alultápláltság.

### Laboratóriumi ellenőrzés

A teljes vérkép és thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése javasolt.

A hemoglobinszintet hetenként egyszer meg kell határozni, amíg a kijelölt céltartományban nem stabilizálódik, és a fenntartó adagot meg nem állapították. Az adag minden változtatása után hetenként egyszer meg kell mérni a hemoglobinszintet, amíg az meg nem állapodik a céltartományban. Utána is rendszeres időközönként ellenőrizni kell a hemoglobinszintet.

A Dynepo kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a vérkémiai értékeket, így a szérumkreatinin és kálium koncentrációt is.

#### Egyéb

Bár Dynepo esetében nem figyelték meg, de mivel eritropoetin mellett előfordulhat anafilaxiás reakció, ezért az első adag alkalmazására orvosi felügyelet mellett kerüljön sor.

A még dialízisre nem került nephrosclerosisos betegek esetében a Dynepo alkalmazását egyénre szabottan kell meghatározni, mivel a veseelégtelenség felgyorsuló progressziójának a lehetősége nem zárható ki biztonsággal.

A hemodialízis alatt Dynepo-t kapó betegek esetében szükséges lehet megemelni a véralvadást gátló gyógyszerek adagját, hogy megelőzzék az arterio-venosus shunt bealvadását.

Epoetin alkalmazása egészséges emberekben a hemoglobin és a hematokrit szint túlzott emelkedéséhez vezethet, ami életveszélyes szív- és érrendszeri szövödményekkel járhat.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Kölsönhatási vizsgálatok nem kerültek elvégzésre.

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a Dynepo kezelés alatt fellépő kölsönhatásokról.

### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Terhesség: az állatkísérletek elégtelenek a terhességre gyakorolt hatás vizsgálatához (lásd 5.3 pont). Az emberekre ható potenciális kockázatok ismeretlenek. Körültekintően kell eljárni a gyógyszer terhes nőknél való alkalmazásakor. Amennyiben terhesség alatt alkalmazzák, akkor fontolóra kell venni, hogy az anya egyidejű vaspótlást kapjon.

Szoptatás: Nem ismeretes, hogy a Dynepo kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mivel sok vegyület átjut az anyatejbe, ezért szoptató nők esetében a Dynepo alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

A Dynepo nincs hatással, vagy csak elhanyagolható hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

### **4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A betegek mintegy 10%-a esetében várható, hogy mellékhatást fog tapasztalni. A leggyakoribbak a hipertónia, a beadás kapcsán fellépő trombózis és fejfájás. Az epoetinnel kapcsolatos klinikai tapasztalatok szerint a hipertónia és a trombózis kockázata csökkenthető az adag titrálásával, hogy a hemoglobinszint 10-12 g/dl érték között legyen.

A Dynepo-kezelés során tapasztalt mellékhatások gyakoriságát az alábbi táblázat tartalmazza. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| <b><u>Szervrendszer</u></b>                              | <b><u>Gyakori</u></b><br><b><u>(<math>\geq 1/100</math> – <math>&lt; 1/10</math>)</u></b> | <b><u>Nem gyakori</u></b><br><b><u>(<math>&gt; 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</u></b>           | <b><u>Ritka</u></b><br><b><u>(<math>&gt; 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</u></b> |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: |                                                                                           | Polycytemia<br>Thrombocytosis                                                                             |                                                                                             |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek:                     | Fejfájás                                                                                  |                                                                                                           | Görcsrohamok                                                                                |
| Érbetegségek és tünetek:                                 | Hipertónia                                                                                |                                                                                                           |                                                                                             |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:                  |                                                                                           | Hasmenés<br>Hányinger                                                                                     |                                                                                             |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:      |                                                                                           | Pruritus                                                                                                  |                                                                                             |
| Általános tünetek az alkalmazás helyén fellépő reakciók: | Beadás kapcsán fellépő trombózis                                                          | Fájdalom<br>Az injekció helyén jelentkező reakció (pl. fájdalom, bevérzés)<br>Influenzaszerű tünetcsoport |                                                                                             |

Megfigyelték vérkémiai értékek, így a kreatinin- és a káliumszint emelkedését (lásd 4.4 pont).

#### 4.9 Túlادagolás

A delta-epoetin egyszeri vagy ismételt adagoláskor biztonsággal alkalmazható maximális dózist nem határozták meg.

Ha nem ellenőrzik gondosan a hemoglobint, illetve a hematokrit értéket, és nem végzik el az alkalmazott adag megfelelő módosítását, akkor a kezelés következtében polycytemia alakulhat ki. Amennyiben meghaladják a javasolt céltartományt, akkor átmenetileg abba kell hagyni a delta-epoetin kezelést amíg a hemoglobin, illetve a hematokrit érték vissza nem tér az ajánlott céltartományba. Ezután a delta-epoetin kezelés csökkentett adaggal kezdhető újra (lásd 4.2 pont).

Súlyos polycytemia előfordulásakor hagyományos módszereket (phlebotomia) javasoltak a hemoglobinszint csökkentésére.

## 5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anémia elleni gyógyszerek - ATC kód: B03XA.

Az eritropoetin egy glikoprotein, amely serkenti a vörösvérsejtek kialakulását az őssejtek között található prekursor sejtekből. Mitózist stimuláló faktorként és a differenciálódást segítő hormonnként fejt ki a hatását.

Különféle állatokon (patkányokon és kutyákon) végzett modellkísérletekkel igazolták in vivo az eritropoetin biológiai hatékonyságát intravénás és szubkután alkalmazás esetén. A delta-epoetin alkalmazása után a vörösvérsejtszám, a hemoglobinszint, a reticulocyták száma, valamint az  $^{59}\text{Fe}$  beépülési rátája is megemelkedik.

A klinikai vizsgálatok során emberek esetében a klinikai válasz nem mutatta a delta-epoetin elleni neutralizáló ellenanyagok kialakulásának jelét.

Az alkalmazás leállításakor az erythropoiesis paraméterei 1 – 3 hónapos helyreállási időszak alatt visszatérnek a kiindulási szintre. A szubkután adagolás a vörösvérsejt képzés ugyanolyan jellegű serkentéséhez vezet, mint amilyen az intravénás alkalmazás esetén tapasztalható.

#### Rákos betegek

A Dynepo nem javallt rákkal kapcsolatos anémia kezelésére.

Az eritropoietin olyan növekedési faktor, amely elsősorban a vörösvérsejt-képződést serkenti. Az eritropoietin receptorok számos daganatos sejt felületén jelen lehetnek.

A túlélést és a tumorprogressziót az alfa- és béta-epoetin, valamint az alfa-darbepoetin öt nagy, összesen 2833 beteget tartalmazó kontrollált vizsgálatában elemezték, amely vizsgálatokból négy kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt elrendezésű vizsgálat volt. A vizsgálatokból kettőbe olyan betegeket vettek fel, akik kemoterápiás kezelés alatt álltak. Két vizsgálatban a cél hemoglobinkoncentráció > 13 g/dl volt, a másik három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt elrendezésű vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésében a rekombináns eritropoetinnel kezelt betegek és a kontrollok között. A négy placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélés relatív házárd értéke 1,25 és 2,47 között mozgott a kontrollok javára. Ezek a vizsgálatok állandó, meg nem magyarázott, statisztikailag szignifikáns mortalitásbeli többletet mutattak ki a kontrollokhoz képest azoknál a különböző, gyakori ráktípusok során fellépő anémiában szenvedő betegeknél, akik rekombináns humán eritropoietint kaptak. A vizsgálatok teljes túlélési kimenetelét nem sikerült kielégítően megmagyarázni a trombózis és a kapcsolódó szövődmények incidenciái közti különbséggel a humán rekombináns eritropoietint kapó és a kontrollcsoportban lévő betegek között.

Történt egy szisztematikus felülvizsgálat is, amely több mint 9000, 57 klinikai vizsgálatban szereplő beteget vont be. A teljes túlélési adatok metaanalízise alapján becsült relatív házárd 1,08 volt a kontrollok javára (95%-os CI; 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg). A tromboembóliás események relatív kockázatának emelkedését (RR 1,67, 95%-os CI: 1,35, 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) figyelték meg a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennélfogva szilárd bizonyíték áll rendelkezésre annak feltételezésére, hogy jelentős ártalom érheti azokat a rákos betegeket, akiket rekombináns humán eritropoetinnel kezelnek. Annak mértéke, hogy ez a kimenetel milyen mértékben vonatkozik arra az esetre, amikor kemoterápiával kezelt rákos betegeknél rekombináns humán eritropoietint adnak a 13 g/dl alatti hemoglobinkoncentráció elérésére, tisztázatlan, mivel kevés ilyen jellemzővel bíró beteg szerepelt az átvizsgált adatok között. A Dynepo-kezelésben részesülő, krónikus veseelégtelenséggel összefüggő anémiában szenvedő rákos betegek teljes túlélését és tumorprogresszióját nem vizsgálták. Annak mértéke, hogy a fent tárgyalt klinikai vizsgálatokban megfigyelt kimenetek vonatkoznak-e erre a betegcsoportra, tisztázatlan, különös tekintettel arra, hogy a renális indikációban adott dózisok alacsonyabbak a rákos indikációban adottakénál.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az eritropoetin farmakokinetikáját a delta-epoetin beadását követően tanulmányozták mind egészséges önkéntesek, mind pedig krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Az intravénás beadást követő 0,063 – 0,097 l/kg-os eloszlási térfogat megközelíti a teljes vértérfogatot. Az eliminációs felezési idő betegeknél 4,7 – 13,2 óra, az egészségesek esetében mintegy 50%-kal rövidebb. Az 50 – 300 NE/ttkg-os adagok beadása után legalább 24 órán keresztül van mérhető eritropoetin szint a szérumban. Az eritropoetin expozíció arányosan nő a delta-epoetin alkalmazása

után az 50 – 300 NE/ttkg-os intravénás adagot kapott betegek esetében. Hetenként háromszori ismételt intravénás adagolás után sem figyelték meg a delta-epoetin kumulálódását.

A szubkután alkalmazott delta-epoetin csúcskoncentrációját a szérumban az injekció beadása után 8 - 36 órával éri el. A szubkután alkalmazott delta-epoetin felezési ideje az intravénás alkalmazáskor mért értékhez képest megnyúlt, a betegekben 27 – 33 óra. A szubkután alkalmazott delta-epoetin biohasznosulása 26 – 36%-os.

### **5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei**

Teratogén hatást nem mutattak ki, de az utód növekedésére és vérképzésére gyakorolt, gyógyszerosztálytól függő reverzibilis hatást észleltek mind a Dynepo-val, mind az alfa-epoetinnel vemhes patkányokon és házinyulakon végzett állatkísérletekben.

A nem klinikai vizsgálatok során tapasztalt hatások kizárólag a maximális emberi kitettséget meghaladó mennyiség esetén voltak megfigyelhetők, amelyek így a klinikai alkalmazással kapcsolatban kevés jelentőséggel rendelkeznek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

Poliszorbát 20

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási tanulmány hiányában ezt a gyógyszerkészítményt nem szabad hígítani más gyógyszerkészítménnyel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben tárolandó (2 és 8°C). Nem fagyasztható. A fecskendőket az eredeti csomagolásban tárolja a fénytől való védelem érdekében!

A fel nem nyitott, előre feltöltött fecskendőket nem szükséges hűtőben tárolni, de tartsuk 25°C hőmérséklet alatt egyszeri alkalommal, legfeljebb 5 napig. 25°C hőmérséklet alatti tárolás esetén a lejárati időpontja nem lépheti túl a 24 hónapos, megengedett tárolási idő szerint meghatározott lejárati időpontot. Az 5 napon át 25°C hőmérséklet alatt történő tárolást követően az előre feltöltött fecskendőket el kell dobni.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Előretöltött I. típusú üveg fecskendő bróm-butil gumi dugóval, 27G-s, rozsdamentes acéltű kemény természetes gumival és polisztirol tűvédő kupakkal, polisztirol dugattyú-rúd és tű védőkészülék. Csomagolási egység: 6 db előretöltött fecskendő.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Szubkután alkalmazáskor az egyes injekciókat felváltva más-más helyre kell beadni.

Használat előtt ellenőrizze az előretöltött fecskendőt. Csak akkor használja ezt, ha az oldat tiszta, színtelen, nem láthatók szilárd részecskék benne és állaga a vízéhez hasonló. Ne rázza a fecskendőt. Tartós, erős rázás hatására a hatóanyag denaturálódhat.

A fecskendőre előzetesen tűt helyeztek fel, melyet a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében egy tűvédő véd. Ez nincs hatással a fecskendő normál működésére, és a fecskendő elforgatható a készülékben. Adja be a szükséges mennyiséget. Az injekció beadását követően, a dugattyú elengedése után a tűvédő eltakarja a tűt. Hagyja a fecskendőt felfelé mozdulni, amíg a tű teljesen be nem fed.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/02/211/002

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első engedélyezés dátuma: 2002. március 18  
Utolsó megújítás dátuma: 2007 március 18

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Dynepo 3000 NE/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az előretöltött fecskendő 0,3 ml-es adagban 3000 NE (10 000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

A delta-epoetint génaktiválási technológiával, emberi sejtekben (HT-1080) állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Átlátszó, színtelen és vízszerű.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Dynepo a krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére szolgál felnőtt betegekben. Dializált és nem dializált betegek esetében egyaránt használható.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Dynepo kezelést a krónikus veseelégtelenség kapcsán fellépő anémia kezelésében járatos szakorvosnak kell kezdeményeznie.

A Dynepo adagolását egyénileg kell beállítani úgy, hogy a hemoglobinszintet a 10 – 12 g/dl közötti céltartományban tartsák.

Az anémia tünetei és következményei a kortól, a nemtől és az összes betegségtehtől függően változhatnak. Elengedhetetlen, hogy az orvos értékelje az adott beteg kórtörténetét és állapotát. A Dynepo beadását szubkután vagy intravénás módon kell végezni úgy, hogy a hemoglobinszint ne emelkedjen 12 g/dl (7,5 mmol/l) fölé. A hemodialízisben nem részesülő betegeknek a szubkután beadást kell előnyben részesíteni, így elkerülhető a perifériás vénák megszurása.

A betegben végbemenő változások miatt alkalmanként előfordulhatnak a kívánt hemoglobinszint feletti és alatti egyedi hemoglobin értékek. A hemoglobinszint változását az adagolással kell kiküszöbölni úgy, hogy a hemoglobin szintje a 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közötti céltartományban maradjon. Kerülni kell a tartós 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti hemoglobinszintet. Be kell tartani az alább leírt (lásd az Adagolás bekezdést alább), a 12 g/dl (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet meghaladó értékek esetén alkalmazandó adagmódosítási utasításokat.

El kell kerülni, hogy a hemoglobinszint 4 hét alatt több, mint 2 g/dl-rel (1,25 mmol/l-rel) emelkedjen. Ha ez bekövetkezik, akkor követni kell a megadott adagmódosítási utasításokat.

A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani annak biztosítására, hogy az anémia tüneteinek megfelelő szabályzásához a legkisebb elfogadott Dynepo adag kerüljön alkalmazásra.

### Adagolás

A kezdő adag intravénás alkalmazás esetén 50 NE/ttkg, hetenként háromszor. Szubkután adagolás esetén 50 NE/ttkg, hetenként kétszer.

A peritoneális dialízis megkezdését követő első három hónap alatt lehet, hogy nincs szükség eritropoietin alkalmazására, mivel ebben az időszakban gyakran fordul elő a hemoglobinszint emelkedése.

Az adag módosítása előtt elegendő időt kell hagyni annak a meghatározásához, hogy a beteg miként reagál a Dynepo adott dózisára. Az erythropoesishez szükséges idő miatt az adag módosításának bevezetés, emelés, csökkentés illetve elhagyás az időpontja és a hemoglobinszint jelentős változása között mintegy 4 hét telhet el. Ennek megfelelően az adag módosítására – hacsak nincs klinikai javallata – ne kerüljön sor gyakrabban, mint havonta egyszer.

25% – 50%-kal csökkenteni kell az adagot vagy átmenetileg meg kell vonni, majd később újra indítani a kezelést, ha:

- a hemoglobinszint eléri a  $\geq 12$  g/dl-t;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban  $> 2$  g/dl-t.

25% – 50%-kal emelni kell az adagot, ha:

- a hemoglobinszint  $< 10$  g/l alá esik;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban kisebb mint 0,7 g/dl.

### Alkalmazás

A Dynepo intravénásan vagy szubkután alkalmazható. Önálló szubkután alkalmazás a szakorvos által nyújtott képzés után lehetséges.

Szubkután alkalmazás esetén a Dynepo szükséges heti adagja kisebb az intravénás alkalmazáshoz képest.

Szubkután injekciók esetén a tű teljes hosszát be kell illeszteni merőlegesen a hüvelykujjal és mutatóujjal tartott bőrhajlatba, és a bőrhajlatot tartani kell az injekció alatt.

A fecskendőt az első egyszeri használat után dobja el.

### Különleges betegcsoportok

A Dynepo nem javallott rákkal párosuló anémia esetén való alkalmazásra.

Idős betegek esetében nincs szükség az adag módosítására.

A homozigóta sárlősejtes anémiában és veseelégtelenségben szenvedő betegek teljes hemoglobin koncentrációját – amennyiben lehetséges – 7 és 9 g/dl között kell tartani.

Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

A Dynepo nem javallott károsodott májműködésű betegek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.  
Kezeletlen hipertónia.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a fenntartott hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 szakaszban ajánlott hemoglobin célkoncentráció felső határát.

Klinikai vizsgálatokban megnövekedett halálozási kockázatot és súlyos kardiovaszkuláris eseményeket figyeltek meg a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéknél nagyobb hemoglobinszint beállítására adott eritropoézis-stimuláló szerek (ESA-k) esetében.

A kontrollált klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az alkalmazott epoetinekkel kapcsolatban szignifikáns előnyöket, amikor azokkal a hemoglobin koncentrációját az anémia tüneteinek kezeléséhez, illetve a vérátömlesztéshez szükséges szint fölé emelték.

### Hipertónia

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek legnagyobb részének a kórelőzményében szerepel hipertónia. A Dynepo kezelésben részesülő betegek a vérnyomásuk emelkedését, illetve a már fennálló hipertóniájuk súlyosbodását tapasztalhatják. Ezért különös figyelmet kell fordítani a Dynepo kezelést kapó betegek vérnyomásának a szoros ellenőrzésére és rendezésére. A kezelés megkezdése előtt és alatt is megfelelően rendezni kell a vérnyomást, hogy elkerüljék az akut szövődeményeket, amilyen a hipertóniás encephalopathia és a vele járó komplikációk (görcsroham, stroke). Amennyiben ezek a reakciók jelentkeznek, akkor azonnal orvoshoz kell fordulni, és intenzív ellátásra van szükség. Különös figyelmet kell fordítani a hirtelen jelentkező, éles, migrénszerű fejfájásra, ami figyelmeztető jel lehet.

A vérnyomás emelkedést vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adásával, illetve a már alkalmazott vérnyomáscsökkentők adagjának az emelésével kell kezelni. Ezen kívül fontolóra kell venni a Dynepo alkalmazott adagjának a csökkentését. Ha a vérnyomás magas marad, akkor a Dynepo kezelés átmeneti elhagyására lehet szükség.

Miután a vérnyomás rendeződött az intenzívebb kezelés hatására, csökkentett adaggal kell újra elkezdni a Dynepo kezelést.

### Vas meghatározás

A Dynepo kezelés alatt abszolút vagy funkcionális vashiány alakulhat ki. Ez az eritropoetin kezelésre adott elégtelen válasz leggyakoribb oka.

Ennek megfelelően a Dynepo kezelés előtt és alatt fel kell mérni a beteg vasraktárait, ezen belül a transferrin telítettséget és a szérum ferritin szintet. A transferrin telítettség legalább 20%, a ferritin szint pedig legalább 100 ng/ml kell, hogy legyen. Ha a transferrin telítettség 20% alá, illetve a ferritin szint 100 ng/ml alá esik, akkor vasat kell adni. Gyakorlatilag végül minden beteg esetében vaspótlást kell adni, hogy a Dynepo által serkentett erythropoesishez szükséges szintre növelje, illetve szinten tartsa a transferrin telítettséget és a ferritinszintet.

A heti 20 000 NE epoetinre nem vagy elégtelenül reagáló betegek anémiáját ki kell vizsgálni, hematológus szakorvossal konzultálva.

A kellő vaspótlást kapott, de a Dynepo kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetében a következő állapotok kivizsgálására és kezelésére van szükség, ha az állapot fennáll:

- fertőzés, illetve gyulladás;
- okkult vérvesztés;
- hyperparathyreosis/osteitis fibrosa cystica;
- alumínium mérgezés,
- haemoglobinopathia, pl. thalassaemia vagy sarlósejtes anémia;
- vitaminhiány, pl. folsav- vagy B<sub>12</sub>-vitamin-hiány;
- haemolysis;
- malignus megbetegedés, pl. myeloma multiplex vagy myelodysplasiás szindróma;
- alultápláltság.

### Laboratóriumi ellenőrzés

A teljes vérkép és thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése javasolt.

A hemoglobinszintet hetenként egyszer meg kell határozni, amíg a kijelölt céltartományban nem stabilizálódik, és a fenntartó adagot meg nem állapították. Az adag minden változtatása után hetenként egyszer meg kell mérni a hemoglobinszintet, amíg az meg nem állapodik a céltartományban. Utána is rendszeres időközönként ellenőrizni kell a hemoglobinszintet.

A Dynepo kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a vérkémiai értékeket, így a szérumkreatinin és kálium koncentrációt is.

#### Egyéb

Bár Dynepo esetében nem figyelték meg, de mivel eritropoetin mellett előfordulhat anafilaxiás reakció, ezért az első adag alkalmazására orvosi felügyelet mellett kerüljön sor.

A még dialízisre nem került nephrosclerosisos betegek esetében a Dynepo alkalmazását egyénre szabottan kell meghatározni, mivel a veseelégtelenség felgyorsuló progressziójának a lehetősége nem zárható ki biztonsággal.

A hemodialízis alatt Dynepo-t kapó betegek esetében szükséges lehet megemelni a véralvadást gátló gyógyszerek adagját, hogy megelőzzék az arterio-venosus shunt bealvadását.

Epoetin alkalmazása egészséges emberekben a hemoglobin és a hematokrit szint túlzott emelkedéséhez vezethet, ami életveszélyes szív- és érrendszeri szövődményekkel járhat.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Kölsönhatási vizsgálatok nem kerültek elvégzésre.

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a Dynepo kezelés alatt fellépő kölsönhatásokról.

### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Terhesség: az állatkísérletek elégtelenek a terhességre gyakorolt hatás vizsgálatához (lásd 5.3 pont). Az emberekre ható potenciális kockázatok ismeretlenek. Körültekintően kell eljárni a gyógyszer terhes nőknél való alkalmazásakor. Amennyiben terhesség alatt alkalmazzák, akkor fontolóra kell venni, hogy az anya egyidejű vaspótlást kapjon.

Szoptatás: Nem ismeretes, hogy a Dynepo kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mivel sok vegyület átjut az anyatejbe, ezért szoptató nők esetében a Dynepo alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

A Dynepo nincs hatással, vagy csak elhanyagolható hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

### **4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A betegek mintegy 10%-a esetében várható, hogy mellékhatást fog tapasztalni. A leggyakoribbak a hipertónia, a beadás kapcsán fellépő trombózis és fejfájás. Az epoetinnel kapcsolatos klinikai tapasztalatok szerint a hipertónia és a trombózis kockázata csökkenthető az adag titrálásával, hogy a hemoglobinszint 10-12 g/dl érték között legyen.

A Dynepo-kezelés során tapasztalt mellékhatások gyakoriságát az alábbi táblázat tartalmazza. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| <b><u>Szervrendszer</u></b>                              | <b><u>Gyakori</u><br/>(<math>\geq 1/100</math> – <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b><u>Nem gyakori</u><br/>(<math>&gt; 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>                        | <b><u>Ritka</u><br/>(<math>&gt; 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</b> |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: |                                                                              | Polycytemia<br>Thrombocytosis                                                                             |                                                                                |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek:                     | Fejfájás                                                                     |                                                                                                           | Görcsrohamok                                                                   |
| Érbetegségek és tünetek:                                 | Hipertónia                                                                   |                                                                                                           |                                                                                |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:                  |                                                                              | Hasmenés<br>Hányinger                                                                                     |                                                                                |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:      |                                                                              | Pruritus                                                                                                  |                                                                                |
| Általános tünetek az alkalmazás helyén fellépő reakciók: | Beadás kapcsán fellépő trombózis                                             | Fájdalom<br>Az injekció helyén jelentkező reakció (pl. fájdalom, bevérzés)<br>Influenzaszerű tünetcsoport |                                                                                |

Megfigyelték vérkémiai értékek, így a kreatinin- és a káliumszint emelkedését (lásd 4.4 pont).

#### 4.9 Túlادagolás

A delta-epoetin egyszeri vagy ismételt adagoláskor biztonsággal alkalmazható maximális dózist nem határozták meg.

Ha nem ellenőrzik gondosan a hemoglobint, illetve a hematokrit értéket, és nem végzik el az alkalmazott adag megfelelő módosítását, akkor a kezelés következtében polycytemia alakulhat ki. Amennyiben meghaladják a javasolt céltartományt, akkor átmenetileg abba kell hagyni a delta-epoetin kezelést amíg a hemoglobint, illetve a hematokrit érték vissza nem tér az ajánlott céltartományba. Ezután a delta-epoetin kezelés csökkentett adaggal kezdhető újra (lásd 4.2 pont).

Súlyos polycytemia előfordulásakor hagyományos módszereket (phlebotomia) javasoltak a hemoglobinszint csökkentésére.

## 5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anémia elleni gyógyszerek - ATC kód: B03XA.

Az eritropoetin egy glikoprotein, amely serkenti a vörösvérsejtek kialakulását az őssejtek között található prekursor sejtekből. Mitózist stimuláló faktorként és a differenciálódást segítő hormonnként fejt ki a hatását.

Különféle állatokon (patkányokon és kutyákon) végzett modellkísérletekkel igazolták in vivo az eritropoetin biológiai hatékonyságát intravénás és szubkután alkalmazás esetén. A delta-epoetin alkalmazása után a vörösvérsejtszám, a hemoglobinszint, a reticulocyták száma, valamint az  $^{59}\text{Fe}$  beépülési rátája is megemelkedik.

A klinikai vizsgálatok során emberek esetében a klinikai válasz nem mutatta a delta-epoetin elleni neutralizáló ellenanyagok kialakulásának jelét.

Az alkalmazás leállításakor az erythropoiesis paraméterei 1 – 3 hónapos helyreállási időszak alatt visszatérnek a kiindulási szintre. A szubkután adagolás a vörösvérsejt képzés ugyanolyan jellegű serkentéséhez vezet, mint amilyen az intravénás alkalmazás esetén tapasztalható.

#### Rákos betegek

A Dynepo nem javallt rákkal kapcsolatos anémia kezelésére.

Az eritropoietin olyan növekedési faktor, amely elsősorban a vörösvérsejt-képződést serkenti. Az eritropoietin receptorok számos daganatos sejt felületén jelen lehetnek.

A túlélést és a tumorprogressziót az alfa- és béta-epoetin, valamint az alfa-darbepoetin öt nagy, összesen 2833 beteget tartalmazó kontrollált vizsgálatában elemezték, amely vizsgálatokból négy kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt elrendezésű vizsgálat volt. A vizsgálatokból kettőbe olyan betegeket vettek fel, akik kemoterápiás kezelés alatt álltak. Két vizsgálatban a cél hemoglobinkoncentráció  $> 13 \text{ g/dl}$  volt, a másik három vizsgálatban pedig  $12\text{--}14 \text{ g/dl}$ . A nyílt elrendezésű vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésében a rekombináns eritropoetinnel kezelt betegek és a kontrollok között. A négy placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélés relatív házárd értéke 1,25 és 2,47 között mozgott a kontrollok javára. Ezek a vizsgálatok állandó, meg nem magyarázott, statisztikailag szignifikáns mortalitásbeli többletet mutattak ki a kontrollokhoz képest azoknál a különböző, gyakori ráktípusok során fellépő anémiában szenvedő betegeknél, akik rekombináns humán eritropoietint kaptak. A vizsgálatok teljes túlélési kimenetelét nem sikerült kielégítően megmagyarázni a trombózis és a kapcsolódó szövődmények incidenciái közti különbséggel a humán rekombináns eritropoietint kapó és a kontrollcsoportban lévő betegek között.

Történt egy szisztematikus felülvizsgálat is, amely több mint 9000, 57 klinikai vizsgálatban szereplő beteget vont be. A teljes túlélési adatok metaanalízise alapján becsült relatív házárd 1,08 volt a kontrollok javára (95%-os CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg). A tromboembóliás események relatív kockázatának emelkedését (RR 1,67, 95%-os CI: 1,35, 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) figyelték meg a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennélfogva szilárd bizonyíték áll rendelkezésre annak feltételezésére, hogy jelentős ártalom érheti azokat a rákos betegeket, akiket rekombináns humán eritropoetinnel kezelnek. Annak mértéke, hogy ez a kimenetel milyen mértékben vonatkozik arra az esetre, amikor kemoterápiával kezelt rákos betegeknél rekombináns humán eritropoietint adnak a  $13 \text{ g/dl}$  alatti hemoglobinkoncentráció elérésére, tisztázatlan, mivel kevés ilyen jellemzővel bíró beteg szerepelt az átvizsgált adatok között. A Dynepo-kezelésben részesülő, krónikus veseelégtelenséggel összefüggő anémiában szenvedő rákos betegek teljes túlélését és tumorprogresszióját nem vizsgálták. Annak mértéke, hogy a fent tárgyalt klinikai vizsgálatokban megfigyelt kimenetek vonatkoznak-e erre a betegcsoportra, tisztázatlan, különös tekintettel arra, hogy a renális indikációban adott dózisok alacsonyabbak a rákos indikációban adottakénál.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az eritropoetin farmakokinetikáját a delta-epoetin beadását követően tanulmányozták mind egészséges önkéntesek, mind pedig krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Az intravénás beadást követő  $0,063\text{--}0,097 \text{ l/kg}$ -os eloszlási térfogat megközelíti a teljes vértérfogatot. Az eliminációs felezési idő betegeknél  $4,7\text{--}13,2 \text{ óra}$ , az egészségesek esetében mintegy 50%-kal rövidebb. Az  $50\text{--}300 \text{ NE/ttkg}$ -os adagok beadása után legalább 24 órán keresztül van mérhető eritropoetin szint a szérumban. Az eritropoetin expozíció arányosan nő a delta-epoetin alkalmazása

után az 50 – 300 NE/ttkg-os intravénás adagot kapott betegek esetében. Hetenként háromszori ismételt intravénás adagolás után sem figyelték meg a delta-epoetin kumulálódását.

A szubkután alkalmazott delta-epoetin csúcskoncentrációját a szérumban az injekció beadása után 8 - 36 órával éri el. A szubkután alkalmazott delta-epoetin felezési ideje az intravénás alkalmazáskor mért értékhez képest megnyúlt, a betegekben 27 – 33 óra. A szubkután alkalmazott delta-epoetin biohasznosulása 26 – 36%-os.

### **5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei**

Teratogén hatást nem mutattak ki, de az utód növekedésére és vérképzésére gyakorolt, gyógyszerosztálytól függő reverzibilis hatást észleltek mind a Dynepo-val, mind az alfa-epoetinnel vemhes patkányokon és házinyulakon végzett állatkísérletekben.

A nem klinikai vizsgálatok során tapasztalt hatások kizárólag a maximális emberi kitettséget meghaladó mennyiség esetén voltak megfigyelhetők, amelyek így a klinikai alkalmazással kapcsolatban kevés jelentőséggel rendelkeznek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

Poliszorbát 20

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási tanulmány hiányában ezt a gyógyszerkészítményt nem szabad hígítani más gyógyszerkészítménnyel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben tárolandó (2 és 8°C). Nem fagyasztható. A fecskendőket az eredeti csomagolásban tárolja a fénytől való védelem érdekében!

A fel nem nyitott, előre feltöltött fecskendőket nem szükséges hűtőben tárolni, de tartsuk 25°C hőmérséklet alatt egyszeri alkalommal, legfeljebb 5 napig. 25°C hőmérséklet alatti tárolás esetén a lejárat időpontja nem lépheti túl a 24 hónapos, megengedett tárolási idő szerint meghatározott lejárat időpontját. Az 5 napon át 25°C hőmérséklet alatt történő tárolást követően az előre feltöltött fecskendőket el kell dobni.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Előretöltött I. típusú üveg fecskendő bróm-butil gumi dugóval, 27G-s, rozsdamentes acéltű kemény természetes gumival és polisztirol tűvédő kupakkal, polisztirol dugattyú-rúd és tű védőkészülék. Csomagolási egység: 6 db előretöltött fecskendő.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Szubkután alkalmazáskor az egyes injekciókat felváltva más-más helyre kell beadni.

Használat előtt ellenőrizze az előretöltött fecskendőt. Csak akkor használja ezt, ha az oldat tiszta, színtelen, nem láthatók szilárd részecskék benne és állaga a vízéhez hasonló. Ne rázza a fecskendőt. Tartós, erős rázás hatására a hatóanyag denaturálódhat.

A fecskendőre előzetesen tűt helyeztek fel, melyet a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében egy tűvédő véd. Ez nincs hatással a fecskendő normál működésére, és a fecskendő elforgatható a készülékben. Adja be a szükséges mennyiséget. Az injekció beadását követően, a dugattyú elengedése után a tűvédő eltakarja a tűt. Hagyja a fecskendőt felfelé mozdulni, amíg a tű teljesen be nem fedi.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/02/211/003

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első engedélyezés dátuma: 2002. március 18  
Utolsó megújítás dátuma: 2007 március 18

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található

## **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Dynepo 4000 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Az előretöltött fecskendő 0,4 ml-es adagban 4000 NE (10 000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

A delta-epoetint génaktiválási technológiával, emberi sejtekben (HT-1080) állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Átlátszó, színtelen és vízszerű.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Dynepo a krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére szolgál felnőtt betegekben. Dializált és nem dializált betegek esetében egyaránt használható.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Dynepo kezelést a krónikus veseelégtelenség kapcsán fellépő anémia kezelésében járatos szakorvosnak kell kezdeményeznie.

A Dynepo adagolását egyénileg kell beállítani úgy, hogy a hemoglobinszintet a 10 – 12 g/dl közötti céltartományban tartsák.

Az anémia tünetei és következményei a kortól, a nemtől és az összes betegségtehtől függően változhatnak. Elengedhetetlen, hogy az orvos értékelje az adott beteg kórtörténetét és állapotát. A Dynepo beadását szubkután vagy intravénás módon kell végezni úgy, hogy a hemoglobinszint ne emelkedjen 12 g/dl (7,5 mmol/l) fölé. A hemodialízisben nem részesülő betegeknél a szubkután beadást kell előnyben részesíteni, így elkerülhető a perifériás vénák megszurása.

A betegben végbemenő változások miatt alkalmanként előfordulhatnak a kívánt hemoglobinszint feletti és alatti egyedi hemoglobin értékek. A hemoglobinszint változását az adagolással kell kiküszöbölni úgy, hogy a hemoglobin szintje a 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közötti céltartományban maradjon. Kerülni kell a tartós 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti hemoglobinszintet. Be kell tartani az alább leírt (lásd az Adagolás bekezdést alább), a 12 g/dl (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet meghaladó értékek esetén alkalmazandó adagmódosítási utasításokat.

El kell kerülni, hogy a hemoglobinszint 4 hét alatt több, mint 2 g/dl-rel (1,25 mmol/l-rel) emelkedjen. Ha ez bekövetkezik, akkor követni kell a megadott adagmódosítási utasításokat.

A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani annak biztosítására, hogy az anémia tüneteinek megfelelő szabályzásához a legkisebb elfogadott Dynepo adag kerüljön alkalmazásra.

### Adagolás

A kezdő adag intravénás alkalmazás esetén 50 NE/ttkg, hetenként háromszor. Szubkután adagolás esetén 50 NE/ttkg, hetenként kétszer.

A peritoneális dialízis megkezdését követő első három hónap alatt lehet, hogy nincs szükség eritropoietin alkalmazására, mivel ebben az időszakban gyakran fordul elő a hemoglobinszint emelkedése.

Az adag módosítása előtt elegendő időt kell hagyni annak a meghatározásához, hogy a beteg miként reagál a Dynepo adott dózisára. Az erythropoesishez szükséges idő miatt az adag módosításának bevezetés, emelés, csökkentés illetve elhagyás az időpontja és a hemoglobinszint jelentős változása között mintegy 4 hét telhet el. Ennek megfelelően az adag módosítására – hacsak nincs klinikai javallata – ne kerüljön sor gyakrabban, mint havonta egyszer.

25% – 50%-kal csökkenteni kell az adagot vagy átmenetileg meg kell vonni, majd később újra indítani a kezelést, ha:

- a hemoglobinszint eléri a  $\geq 12$  g/dl-t;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban  $> 2$  g/dl-t.

25% – 50%-kal emelni kell az adagot, ha:

- a hemoglobinszint  $< 10$  g/l alá esik;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban kisebb mint 0,7 g/dl.

### Alkalmazás

A Dynepo intravénásan vagy szubkután alkalmazható. Önálló szubkután alkalmazás a szakorvos által nyújtott képzés után lehetséges.

Szubkután alkalmazás esetén a Dynepo szükséges heti adagja kisebb az intravénás alkalmazáshoz képest.

Szubkután injekciók esetén a tű teljes hosszát be kell illeszteni merőlegesen a hüvelykujjal és mutatóujjal tartott bőrhajlatba, és a bőrhajlatot tartani kell az injekció alatt.

A fecskendőt az első egyszeri használat után dobja el.

### Különleges betegcsoportok

A Dynepo nem javallott rákkal párosuló anémia esetén való alkalmazásra.

Idős betegek esetében nincs szükség az adag módosítására.

A homozigóta sárlősejtes anémiában és veseelégtelenségben szenvedő betegek teljes hemoglobin koncentrációját – amennyiben lehetséges – 7 és 9 g/dl között kell tartani.

Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

A Dynepo nem javallott károsodott májműködésű betegek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.  
Kezeletlen hipertónia.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a fenntartott hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 szakaszban ajánlott hemoglobin célkoncentráció felső határát.

Klinikai vizsgálatokban megnövekedett halálozási kockázatot és súlyos kardiovaszkuláris eseményeket figyeltek meg a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéknél nagyobb hemoglobinszint beállítására adott eritropoézis-stimuláló szerek (ESA-k) esetében.

A kontrollált klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az alkalmazott epoetinekkel kapcsolatban szignifikáns előnyöket, amikor azokkal a hemoglobin koncentrációját az anémia tüneteinek kezeléséhez, illetve a vérátömlesztéshez szükséges szint fölé emelték.

### Hipertónia

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek legnagyobb részének a kórelőzményében szerepel hipertónia. A Dynepo kezelésben részesülő betegek a vérnyomásuk emelkedését, illetve a már fennálló hipertóniájuk súlyosbodását tapasztalhatják. Ezért különös figyelmet kell fordítani a Dynepo kezelést kapó betegek vérnyomásának a szoros ellenőrzésére és rendezésére. A kezelés megkezdése előtt és alatt is megfelelően rendezni kell a vérnyomást, hogy elkerüljék az akut szövődményeket, amilyen a hipertóniás encephalopathia és a vele járó komplikációk (görcsroham, stroke). Amennyiben ezek a reakciók jelentkeznek, akkor azonnal orvoshoz kell fordulni, és intenzív ellátásra van szükség. Különös figyelmet kell fordítani a hirtelen jelentkező, éles, migrénszerű fejfájásra, ami figyelmeztető jel lehet.

A vérnyomás emelkedést vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adásával, illetve a már alkalmazott vérnyomáscsökkentők adagjának az emelésével kell kezelni. Ezen kívül fontolóra kell venni a Dynepo alkalmazott adagjának a csökkentését. Ha a vérnyomás magas marad, akkor a Dynepo kezelés átmeneti elhagyására lehet szükség.

Miután a vérnyomás rendeződött az intenzívebb kezelés hatására, csökkentett adaggal kell újra elkezdni a Dynepo kezelést.

### Vas meghatározás

A Dynepo kezelés alatt abszolút vagy funkcionális vashiány alakulhat ki. Ez az eritropoetin kezelésre adott elégtelen válasz leggyakoribb oka.

Ennek megfelelően a Dynepo kezelés előtt és alatt fel kell mérni a beteg vasraktárait, ezen belül a transferrin telítettséget és a szérum ferritin szintet. A transferrin telítettség legalább 20%, a ferritin szint pedig legalább 100 ng/ml kell, hogy legyen. Ha a transferrin telítettség 20% alá, illetve a ferritin szint 100 ng/ml alá esik, akkor vasat kell adni. Gyakorlatilag végül minden beteg esetében vaspótlást kell adni, hogy a Dynepo által serkentett erythropoesishez szükséges szintre növelje, illetve szinten tartsa a transferrin telítettséget és a ferritinszintet.

A heti 20 000 NE epoetinre nem vagy elégtelenül reagáló betegek anémiáját ki kell vizsgálni, hematológus szakorvossal konzultálva.

A kellő vaspótlást kapott, de a Dynepo kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetében a következő állapotok kivizsgálására és kezelésére van szükség, ha az állapot fennáll:

- fertőzés, illetve gyulladás;
- okkult vérvesztés;
- hyperparathyreosis/osteitis fibrosa cystica;
- alumínium mérgezés,
- haemoglobinopathia, pl. thalassaemia vagy sarlósejtes anémia;
- vitaminhiány, pl. folsav- vagy B<sub>12</sub>-vitamin-hiány;
- haemolysis;
- malignus megbetegedés, pl. myeloma multiplex vagy myelodysplasiás szindróma;
- alultápláltság.

### Laboratóriumi ellenőrzés

A teljes vérkép és thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése javasolt.

A hemoglobinszintet hetenként egyszer meg kell határozni, amíg a kijelölt céltartományban nem stabilizálódik, és a fenntartó adagot meg nem állapították. Az adag minden változtatása után hetenként egyszer meg kell mérni a hemoglobinszintet, amíg az meg nem állapodik a céltartományban. Utána is rendszeres időközönként ellenőrizni kell a hemoglobinszintet.

A Dynepo kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a vérkémiiai értékeket, így a szérumkreatinin és kálium koncentrációt is.

#### Egyéb

Bár Dynepo esetében nem figyelték meg, de mivel eritropoetin mellett előfordulhat anafilaxiás reakció, ezért az első adag alkalmazására orvosi felügyelet mellett kerüljön sor.

A még dialízisre nem került nephrosclerosisos betegek esetében a Dynepo alkalmazását egyénre szabottan kell meghatározni, mivel a veseelégtelenség felgyorsuló progressziójának a lehetősége nem zárható ki biztonsággal.

A hemodialízis alatt Dynepo-t kapó betegek esetében szükséges lehet megemelni a véralvadást gátló gyógyszerek adagját, hogy megelőzzék az arterio-venosus shunt bealvadását.

Epoetin alkalmazása egészséges emberekben a hemoglobin és a hematokrit szint túlzott emelkedéséhez vezethet, ami életveszélyes szív- és érrendszeri szövődményekkel járhat.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Kölsönhatási vizsgálatok nem kerültek elvégzésre.

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a Dynepo kezelés alatt fellépő kölsönhatásokról.

### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Terhesség: az állatkísérletek elégtelenek a terhességre gyakorolt hatás vizsgálatához (lásd 5.3 pont). Az emberekre ható potenciális kockázatok ismeretlenek. Körültekintően kell eljárni a gyógyszer terhes nőknél való alkalmazásakor. Amennyiben terhesség alatt alkalmazzák, akkor fontolóra kell venni, hogy az anya egyidejű vaspótlást kapjon.

Szoptatás: Nem ismeretes, hogy a Dynepo kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mivel sok vegyület átjut az anyatejbe, ezért szoptató nők esetében a Dynepo alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

A Dynepo nincs hatással, vagy csak elhanyagolható hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

### **4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A betegek mintegy 10%-a esetében várható, hogy mellékhatást fog tapasztalni. A leggyakoribbak a hipertónia, a beadás kapcsán fellépő trombózis és fejfájás. Az epoetinnel kapcsolatos klinikai tapasztalatok szerint a hipertónia és a trombózis kockázata csökkenthető az adag titrálásával, hogy a hemoglobinszint 10-12 g/dl érték között legyen.

A Dynepo-kezelés során tapasztalt mellékhatások gyakoriságát az alábbi táblázat tartalmazza. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| <b><u>Szervrendszer</u></b>                              | <b><u>Gyakori</u><br/>(<math>\geq 1/100</math> – <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b><u>Nem gyakori</u><br/>(<math>&gt; 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>                        | <b><u>Ritka</u><br/>(<math>&gt; 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</b> |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: |                                                                              | Polycytemia<br>Thrombocytosis                                                                             |                                                                                |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek:                     | Fejfájás                                                                     |                                                                                                           | Görcsrohamok                                                                   |
| Érbetegségek és tünetek:                                 | Hipertónia                                                                   |                                                                                                           |                                                                                |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:                  |                                                                              | Hasmenés<br>Hányinger                                                                                     |                                                                                |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:      |                                                                              | Pruritus                                                                                                  |                                                                                |
| Általános tünetek az alkalmazás helyén fellépő reakciók: | Beadás kapcsán fellépő trombózis                                             | Fájdalom<br>Az injekció helyén jelentkező reakció (pl. fájdalom, bevérzés)<br>Influenzaszerű tünetcsoport |                                                                                |

Megfigyelték vérkémiai értékek, így a kreatinin- és a káliumszint emelkedését (lásd 4.4 pont).

#### 4.9 Túlادagolás

A delta-epoetin egyszeri vagy ismételt adagoláskor biztonsággal alkalmazható maximális dózist nem határozták meg.

Ha nem ellenőrzik gondosan a hemoglobint, illetve a hematokrit értéket, és nem végzik el az alkalmazott adag megfelelő módosítását, akkor a kezelés következtében polycytemia alakulhat ki. Amennyiben meghaladják a javasolt céltartományt, akkor átmenetileg abba kell hagyni a delta-epoetin kezelést amíg a hemoglobint, illetve a hematokrit érték vissza nem tér az ajánlott céltartományba. Ezután a delta-epoetin kezelés csökkentett adaggal kezdhető újra (lásd 4.2 pont).

Súlyos polycytemia előfordulásakor hagyományos módszereket (phlebotomia) javasoltak a hemoglobinszint csökkentésére.

## 5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anémia elleni gyógyszerek - ATC kód: B03XA.

Az eritropoetin egy glikoprotein, amely serkenti a vörösvérsejtek kialakulását az őssejtek között található prekursor sejtekből. Mitózist stimuláló faktorként és a differenciálódást segítő hormonnként fejti ki a hatását.

Különféle állatokon (patkányokon és kutyákon) végzett modellkísérletekkel igazolták in vivo az eritropoetin biológiai hatékonyságát intravénás és szubkután alkalmazás esetén. A delta-epoetin alkalmazása után a vörösvérsejtszám, a hemoglobinszint, a reticulocyták száma, valamint az  $^{59}\text{Fe}$  beépülési rátája is megemelkedik.

A klinikai vizsgálatok során emberek esetében a klinikai válasz nem mutatta a delta-epoetin elleni neutralizáló ellenanyagok kialakulásának jelét.

Az alkalmazás leállításakor az erythropoiesis paraméterei 1 – 3 hónapos helyreállási időszak alatt visszatérnek a kiindulási szintre. A szubkután adagolás a vörösvérsejt képzés ugyanolyan jellegű serkentéséhez vezet, mint amilyen az intravénás alkalmazás esetén tapasztalható.

#### Rákos betegek

A Dynepo nem javallt rákkal kapcsolatos anémia kezelésére.

Az eritropoietin olyan növekedési faktor, amely elsősorban a vörösvérsejt-képződést serkenti. Az eritropoietin receptorok számos daganatos sejt felületén jelen lehetnek.

A túlélést és a tumorprogressziót az alfa- és béta-epoetin, valamint az alfa-darbepoetin öt nagy, összesen 2833 beteget tartalmazó kontrollált vizsgálatában elemezték, amely vizsgálatokból négy kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt elrendezésű vizsgálat volt. A vizsgálatokból kettőbe olyan betegeket vettek fel, akik kemoterápiás kezelés alatt álltak. Két vizsgálatban a cél hemoglobinkoncentráció > 13 g/dl volt, a másik három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt elrendezésű vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésében a rekombináns eritropoetinnel kezelt betegek és a kontrollok között. A négy placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélés relatív házárd értéke 1,25 és 2,47 között mozgott a kontrollok javára. Ezek a vizsgálatok állandó, meg nem magyarázott, statisztikailag szignifikáns mortalitásbeli többletet mutattak ki a kontrollokhoz képest azoknál a különböző, gyakori ráktípusok során fellépő anémiában szenvedő betegeknél, akik rekombináns humán eritropoietint kaptak. A vizsgálatok teljes túlélési kimenetelét nem sikerült kielégítően megmagyarázni a trombózis és a kapcsolódó szövődmények incidenciái közti különbséggel a humán rekombináns eritropoietint kapó és a kontrollcsoportban lévő betegek között.

Történt egy szisztematikus felülvizsgálat is, amely több mint 9000, 57 klinikai vizsgálatban szereplő beteget vont be. A teljes túlélési adatok metaanalízise alapján becsült relatív házárd 1,08 volt a kontrollok javára (95%-os CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg). A tromboembóliás események relatív kockázatának emelkedését (RR 1,67, 95%-os CI: 1,35, 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) figyelték meg a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennélfogva szilárd bizonyíték áll rendelkezésre annak feltételezésére, hogy jelentős ártalom érheti azokat a rákos betegeket, akiket rekombináns humán eritropoetinnel kezelnek. Annak mértéke, hogy ez a kimenetel milyen mértékben vonatkozik arra az esetre, amikor kemoterápiával kezelt rákos betegeknél rekombináns humán eritropoietint adnak a 13 g/dl alatti hemoglobinkoncentráció elérésére, tisztázatlan, mivel kevés ilyen jellemzővel bíró beteg szerepelt az átvizsgált adatok között. A Dynepo-kezelésben részesülő, krónikus veseelégtelenséggel összefüggő anémiában szenvedő rákos betegek teljes túlélését és tumorprogresszióját nem vizsgálták. Annak mértéke, hogy a fent tárgyalt klinikai vizsgálatokban megfigyelt kimenetek vonatkoznak-e erre a betegcsoportra, tisztázatlan, különös tekintettel arra, hogy a renális indikációban adott dózisok alacsonyabbak a rákos indikációban adottakénál.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az eritropoetin farmakokinetikáját a delta-epoetin beadását követően tanulmányozták mind egészséges önkéntesek, mind pedig krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Az intravénás beadást követő 0,063 – 0,097 l/kg-os eloszlási térfogat megközelíti a teljes vértérfogatot. Az eliminációs felezési idő betegeknél 4,7 – 13,2 óra, az egészségesek esetében mintegy 50%-kal rövidebb. Az 50 – 300 NE/ttkg-os adagok beadása után legalább 24 órán keresztül van mérhető eritropoetin szint a szérumban. Az eritropoetin expozíció arányosan nő a delta-epoetin alkalmazása

után az 50 – 300 NE/ttkg-os intravénás adagot kapott betegek esetében. Hetenként háromszori ismételt intravénás adagolás után sem figyelték meg a delta-epoetin kumulálódását.

A szubkután alkalmazott delta-epoetin csúcskoncentrációját a szérumban az injekció beadása után 8 - 36 órával éri el. A szubkután alkalmazott delta-epoetin felezési ideje az intravénás alkalmazáskor mért értékhez képest megnyúlt, a betegekben 27 – 33 óra. A szubkután alkalmazott delta-epoetin biohasznosulása 26 – 36%-os.

### **5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei**

Teratogén hatást nem mutattak ki, de az utód növekedésére és vérképzésére gyakorolt, gyógyszerosztálytól függő reverzibilis hatást észleltek mind a Dynepo-val, mind az alfa-epoetinnel vemhes patkányokon és házinyulakon végzett állatkísérletekben.

A nem klinikai vizsgálatok során tapasztalt hatások kizárólag a maximális emberi kitettséget meghaladó mennyiség esetén voltak megfigyelhetők, amelyek így a klinikai alkalmazással kapcsolatban kevés jelentőséggel rendelkeznek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

Poliszorbát 20

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási tanulmány hiányában ezt a gyógyszerkészítményt nem szabad hígítani más gyógyszerkészítménnyel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben tárolandó (2 és 8°C). Nem fagyasztható. A fecskendőket az eredeti csomagolásban tárolja a fénytől való védelem érdekében!

A fel nem nyitott, előre feltöltött fecskendőket nem szükséges hűtőben tárolni, de tartsuk 25°C hőmérséklet alatt egyszeri alkalommal, legfeljebb 5 napig. 25°C hőmérséklet alatti tárolás esetén a lejárat időpontja nem lépheti túl a 24 hónapos, megengedett tárolási idő szerint meghatározott lejárat időpontját. Az 5 napon át 25°C hőmérséklet alatt történő tárolást követően az előre feltöltött fecskendőket el kell dobni.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Előretöltött I. típusú üveg fecskendő bróm-butil gumi dugóval, 27G-s, rozsdamentes acéltű kemény természetes gumival és polisztirol tűvédő kupakkal, polisztirol dugattyú-rúd és tű védőkészülék. Csomagolási egység: 6 db előretöltött fecskendő.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Szubkután alkalmazáskor az egyes injekciókat felváltva más-más helyre kell beadni.

Használat előtt ellenőrizze az előretöltött fecskendőt. Csak akkor használja ezt, ha az oldat tiszta, színtelen, nem láthatók szilárd részecskék benne és állaga a vízéhez hasonló. Ne rázza a fecskendőt. Tartós, erős rázás hatására a hatóanyag denaturálódhat.

A fecskendőre előzetesen tűt helyeztek fel, melyet a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében egy tűvédő véd. Ez nincs hatással a fecskendő normál működésére, és a fecskendő elforgatható a készülékben. Adja be a szükséges mennyiséget. Az injekció beadását követően, a dugattyú elengedése után a tűvédő eltakarja a tűt. Hagyja a fecskendőt felfelé mozdulni, amíg a tű teljesen be nem fed.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/02/211/004

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első engedélyezés dátuma: 2002. március 18  
Utolsó megújítás dátuma: 2007 március 18

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Dynepo 5000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az előretöltött fecskendő 0,5 ml-es adagban 5000 NE (10 000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

A delta-epoetint génaktiválási technológiával, emberi sejtekben (HT-1080) állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Átlátszó, színtelen és vízszerű.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Dynepo a krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére szolgál felnőtt betegekben. Dializált és nem dializált betegek esetében egyaránt használható.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Dynepo kezelést a krónikus veseelégtelenség kapcsán fellépő anémia kezelésében járatos szakorvosnak kell kezdeményeznie.

A Dynepo adagolását egyénileg kell beállítani úgy, hogy a hemoglobinszintet a 10 – 12 g/dl közötti céltartományban tartsák.

Az anémia tünetei és következményei a kortól, a nemtől és az összes betegségtehtől függően változhatnak. Elengedhetetlen, hogy az orvos értékelje az adott beteg kórtörténetét és állapotát. A Dynepo beadását szubkután vagy intravénás módon kell végezni úgy, hogy a hemoglobinszint ne emelkedjen 12 g/dl (7,5 mmol/l) fölé. A hemodialízisben nem részesülő betegeknek a szubkután beadást kell előnyben részesíteni, így elkerülhető a perifériás vénák megsűrűsítése.

A betegben végbemenő változások miatt alkalmanként előfordulhatnak a kívánt hemoglobinszint feletti és alatti egyedi hemoglobin értékek. A hemoglobinszint változását az adagolással kell kiküszöbölni úgy, hogy a hemoglobin szintje a 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közötti céltartományban maradjon. Kerülni kell a tartós 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti hemoglobinszintet. Be kell tartani az alább leírt (lásd az Adagolás bekezdést alább), a 12 g/dl (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet meghaladó értékek esetén alkalmazandó adagmódosítási utasításokat.

El kell kerülni, hogy a hemoglobinszint 4 hét alatt több, mint 2 g/dl-rel (1,25 mmol/l-rel) emelkedjen. Ha ez bekövetkezik, akkor követni kell a megadott adagmódosítási utasításokat.

A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani annak biztosítására, hogy az anémia tüneteinek megfelelő szabályzásához a legkisebb elfogadott Dynepo adag kerüljön alkalmazásra.

### Adagolás

A kezdő adag intravénás alkalmazás esetén 50 NE/ttkg, hetenként háromszor. Szubkután adagolás esetén 50 NE/ttkg, hetenként kétszer.

A peritoneális dialízis megkezdését követő első három hónap alatt lehet, hogy nincs szükség eritropoietin alkalmazására, mivel ebben az időszakban gyakran fordul elő a hemoglobinszint emelkedése.

Az adag módosítása előtt elegendő időt kell hagyni annak a meghatározásához, hogy a beteg miként reagál a Dynepo adott dózisára. Az erythropoesishez szükséges idő miatt az adag módosításának bevezetés, emelés, csökkentés illetve elhagyás az időpontja és a hemoglobinszint jelentős változása között mintegy 4 hét telhet el. Ennek megfelelően az adag módosítására – hacsak nincs klinikai javallata – ne kerüljön sor gyakrabban, mint havonta egyszer.

25% – 50%-kal csökkenteni kell az adagot vagy átmenetileg meg kell vonni, majd később újra indítani a kezelést, ha:

- a hemoglobinszint eléri a  $\geq 12$  g/dl-t;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban  $> 2$  g/dl-t.

25% – 50%-kal emelni kell az adagot, ha:

- a hemoglobinszint  $< 10$  g/l alá esik;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban kisebb mint 0,7 g/dl.

### Alkalmazás

A Dynepo intravénásan vagy szubkután alkalmazható. Önálló szubkután alkalmazás a szakorvos által nyújtott képzés után lehetséges.

Szubkután alkalmazás esetén a Dynepo szükséges heti adagja kisebb az intravénás alkalmazáshoz képest.

Szubkután injekciók esetén a tű teljes hosszát be kell illeszteni merőlegesen a hüvelykujjal és mutatóujjal tartott bőrhajlatba, és a bőrhajlatot tartani kell az injekció alatt.

A fecskendőt az első egyszeri használat után dobja el.

### Különleges betegcsoportok

A Dynepo nem javallott rákkal párosuló anémia esetén való alkalmazásra.

Idős betegek esetében nincs szükség az adag módosítására.

A homozigóta sárlósejtes anémiában és veseelégtelenségben szenvedő betegek teljes hemoglobin koncentrációját – amennyiben lehetséges – 7 és 9 g/dl között kell tartani.

Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

A Dynepo nem javallott károsodott májműködésű betegek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.  
Kezeletlen hipertónia.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a fenntartott hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 szakaszban ajánlott hemoglobin célkoncentráció felső határát.

Klinikai vizsgálatokban megnövekedett halálozási kockázatot és súlyos kardiovaszkuláris eseményeket figyeltek meg a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéknél nagyobb hemoglobinszint beállítására adott eritropoézis-stimuláló szerek (ESA-k) esetében.

A kontrollált klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az alkalmazott epoetinekkel kapcsolatban szignifikáns előnyöket, amikor azokkal a hemoglobin koncentrációját az anémia tüneteinek kezeléséhez, illetve a vérátömlesztéshez szükséges szint fölé emelték.

### Hipertónia

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek legnagyobb részének a kórelőzményében szerepel a hipertónia. A Dynepo kezelésben részesülő betegek a vérnyomásuk emelkedését, illetve a már fennálló hipertóniájuk súlyosbodását tapasztalhatják. Ezért különös figyelmet kell fordítani a Dynepo kezelést kapó betegek vérnyomásának a szoros ellenőrzésére és rendezésére. A kezelés megkezdése előtt és alatt is megfelelően rendezni kell a vérnyomást, hogy elkerüljék az akut szövődeményeket, amilyen a hipertóniás encephalopathia és a vele járó komplikációk (görcsroham, stroke). Amennyiben ezek a reakciók jelentkeznek, akkor azonnal orvoshoz kell fordulni, és intenzív ellátásra van szükség. Különös figyelmet kell fordítani a hirtelen jelentkező, éles, migrénszerű fejfájásra, ami figyelmeztető jel lehet.

A vérnyomás emelkedést vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adásával, illetve a már alkalmazott vérnyomáscsökkentők adagjának az emelésével kell kezelni. Ezen kívül fontolóra kell venni a Dynepo alkalmazott adagjának a csökkentését. Ha a vérnyomás magas marad, akkor a Dynepo kezelés átmeneti elhagyására lehet szükség.

Miután a vérnyomás rendeződött az intenzívebb kezelés hatására, csökkentett adaggal kell újra elkezdni a Dynepo kezelést.

### Vas meghatározás

A Dynepo kezelés alatt abszolút vagy funkcionális vashiány alakulhat ki. Ez az eritropoetin kezelésre adott elégtelen válasz leggyakoribb oka.

Ennek megfelelően a Dynepo kezelés előtt és alatt fel kell mérni a beteg vasraktárait, ezen belül a transferrin telítettséget és a szérum ferritin szintet. A transferrin telítettség legalább 20%, a ferritin szint pedig legalább 100 ng/ml kell, hogy legyen. Ha a transferrin telítettség 20% alá, illetve a ferritin szint 100 ng/ml alá esik, akkor vasat kell adni. Gyakorlatilag végül minden beteg esetében vaspótlást kell adni, hogy a Dynepo által serkentett erythropoesishez szükséges szintre növelje, illetve szinten tartsa a transferrin telítettséget és a ferritinszintet.

A heti 20 000 NE epoetinre nem vagy elégtelenül reagáló betegek anémiáját ki kell vizsgálni, hematológus szakorvossal konzultálva.

A kellő vaspótlást kapott, de a Dynepo kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetében a következő állapotok kivizsgálására és kezelésére van szükség, ha az állapot fennáll:

- fertőzés, illetve gyulladás;
- okkult vérvesztés;
- hyperparathyreosis/osteitis fibrosa cystica;
- alumínium mérgezés,
- haemoglobinopathia, pl. thalassaemia vagy sarlósejtes anémia;
- vitaminhiány, pl. folsav- vagy B<sub>12</sub>-vitamin-hiány;
- haemolysis;
- malignus megbetegedés, pl. myeloma multiplex vagy myelodysplasiás szindróma;
- alultápláltság.

### Laboratóriumi ellenőrzés

A teljes vérkép és thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése javasolt.

A hemoglobinszintet hetenként egyszer meg kell határozni, amíg a kijelölt céltartományban nem stabilizálódik, és a fenntartó adagot meg nem állapították. Az adag minden változtatása után hetenként egyszer meg kell mérni a hemoglobinszintet, amíg az meg nem állapodik a céltartományban. Utána is rendszeres időközönként ellenőrizni kell a hemoglobinszintet.

A Dynepo kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a vérkémiiai értékeket, így a szérumkreatinin és kálium koncentrációt is.

#### Egyéb

Bár Dynepo esetében nem figyelték meg, de mivel eritropoetin mellett előfordulhat anafilaxiás reakció, ezért az első adag alkalmazására orvosi felügyelet mellett kerüljön sor.

A még dialízisre nem került nephrosclerosisos betegek esetében a Dynepo alkalmazását egyénre szabottan kell meghatározni, mivel a veseelégtelenség felgyorsuló progressziójának a lehetősége nem zárható ki biztonsággal.

A hemodialízis alatt Dynepo-t kapó betegek esetében szükséges lehet megemelni a véralvadást gátló gyógyszerek adagját, hogy megelőzzék az arterio-venosus shunt bealadását.

Epoetin alkalmazása egészséges emberekben a hemoglobin és a hematokrit szint túlzott emelkedéséhez vezethet, ami életveszélyes szív- és érrendszeri szövődményekkel járhat.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Kölsönhatási vizsgálatok nem kerültek elvégzésre.

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a Dynepo kezelés alatt fellépő kölsönhatásokról.

### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Terhesség: az állatkísérletek elégtelenek a terhességre gyakorolt hatás vizsgálatához (lásd 5.3 pont). Az emberekre ható potenciális kockázatok ismeretlenek. Körültekintően kell eljárni a gyógyszer terhes nőknél való alkalmazásakor. Amennyiben terhesség alatt alkalmazzák, akkor fontolóra kell venni, hogy az anya egyidejű vaspótlást kapjon.

Szoptatás: Nem ismeretes, hogy a Dynepo kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mivel sok vegyület átjut az anyatejbe, ezért szoptató nők esetében a Dynepo alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

A Dynepo nincs hatással, vagy csak elhanyagolható hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

### **4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A betegek mintegy 10%-a esetében várható, hogy mellékhatást fog tapasztalni. A leggyakoribbak a hipertónia, a beadás kapcsán fellépő trombózis és fejfájás. Az epoetinnel kapcsolatos klinikai tapasztalatok szerint a hipertónia és a trombózis kockázata csökkenthető az adag titrálásával, hogy a hemoglobinszint 10-12 g/dl érték között legyen.

A Dynepo-kezelés során tapasztalt mellékhatások gyakoriságát az alábbi táblázat tartalmazza. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| <b><u>Szervrendszer</u></b>                              | <b><u>Gyakori</u></b><br><b><u>(<math>\geq 1/100</math> – <math>&lt; 1/10</math>)</u></b> | <b><u>Nem gyakori</u></b><br><b><u>(<math>&gt; 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</u></b>           | <b><u>Ritka</u></b><br><b><u>(<math>&gt; 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</u></b> |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: |                                                                                           | Polycytemia<br>Thrombocytosis                                                                             |                                                                                             |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek:                     | Fejfájás                                                                                  |                                                                                                           | Görcsrohamok                                                                                |
| Érbetegségek és tünetek:                                 | Hipertónia                                                                                |                                                                                                           |                                                                                             |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:                  |                                                                                           | Hasmenés<br>Hányinger                                                                                     |                                                                                             |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:      |                                                                                           | Pruritus                                                                                                  |                                                                                             |
| Általános tünetek az alkalmazás helyén fellépő reakciók: | Beadás kapcsán fellépő trombózis                                                          | Fájdalom<br>Az injekció helyén jelentkező reakció (pl. fájdalom, bevérzés)<br>Influenzaszerű tünetcsoport |                                                                                             |

Megfigyelték vérkémiai értékek, így a kreatinin- és a káliumszint emelkedését (lásd 4.4 pont).

#### 4.9 Túlادagolás

A delta-epoetin egyszeri vagy ismételt adagoláskor biztonsággal alkalmazható maximális dózist nem határozták meg.

Ha nem ellenőrzik gondosan a hemoglobint, illetve a hematokrit értéket, és nem végzik el az alkalmazott adag megfelelő módosítását, akkor a kezelés következtében polycytemia alakulhat ki. Amennyiben meghaladják a javasolt céltartományt, akkor átmenetileg abba kell hagyni a delta-epoetin kezelést amíg a hemoglobin, illetve a hematokrit érték vissza nem tér az ajánlott céltartományba. Ezután a delta-epoetin kezelés csökkentett adaggal kezdhető újra (lásd 4.2 pont).

Súlyos polycytemia előfordulásakor hagyományos módszereket (phlebotomia) javasoltak a hemoglobinszint csökkentésére.

## 5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anémia elleni gyógyszerek - ATC kód: B03XA.

Az eritropoetin egy glikoprotein, amely serkenti a vörösvérsejtek kialakulását az őssejtek között található prekursor sejtekből. Mitózist stimuláló faktorként és a differenciálódást segítő hormonnként fejti ki a hatását.

Különféle állatokon (patkányokon és kutyákon) végzett modellkísérletekkel igazolták in vivo az eritropoetin biológiai hatékonyságát intravénás és szubkután alkalmazás esetén. A delta-epoetin alkalmazása után a vörösvérsejtszám, a hemoglobinszint, a reticulocyták száma, valamint az  $^{59}\text{Fe}$  beépülési rátája is megemelkedik.

A klinikai vizsgálatok során emberek esetében a klinikai válasz nem mutatta a delta-epoetin elleni neutralizáló ellenanyagok kialakulásának jelét.

Az alkalmazás leállításakor az erythropoiesis paraméterei 1 – 3 hónapos helyreállási időszak alatt visszatérnek a kiindulási szintre. A szubkután adagolás a vörösvérsejt képzés ugyanolyan jellegű serkentéséhez vezet, mint amilyen az intravénás alkalmazás esetén tapasztalható.

#### Rákos betegek

A Dynepo nem javallt rákkal kapcsolatos anémia kezelésére.

Az eritropoietin olyan növekedési faktor, amely elsősorban a vörösvérsejt-képződést serkenti. Az eritropoietin receptorok számos daganatos sejt felületén jelen lehetnek.

A túlélést és a tumorprogressziót az alfa- és béta-epoetin, valamint az alfa-darbepoetin öt nagy, összesen 2833 beteget tartalmazó kontrollált vizsgálatában elemezték, amely vizsgálatokból négy kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt elrendezésű vizsgálat volt. A vizsgálatokból kettőbe olyan betegeket vettek fel, akik kemoterápiás kezelés alatt álltak. Két vizsgálatban a cél hemoglobinkoncentráció > 13 g/dl volt, a másik három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt elrendezésű vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésében a rekombináns eritropoetinnel kezelt betegek és a kontrollok között. A négy placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélés relatív házárd értéke 1,25 és 2,47 között mozgott a kontrollok javára. Ezek a vizsgálatok állandó, meg nem magyarázott, statisztikailag szignifikáns mortalitásbeli többletet mutattak ki a kontrollokhoz képest azoknál a különböző, gyakori ráktípusok során fellépő anémiában szenvedő betegeknél, akik rekombináns humán eritropoietint kaptak. A vizsgálatok teljes túlélési kimenetelét nem sikerült kielégítően megmagyarázni a trombózis és a kapcsolódó szövődmények incidenciái közti különbséggel a humán rekombináns eritropoietint kapó és a kontrollcsoportban lévő betegek között.

Történt egy szisztematikus felülvizsgálat is, amely több mint 9000, 57 klinikai vizsgálatban szereplő beteget vont be. A teljes túlélési adatok metaanalízise alapján becsült relatív házárd 1,08 volt a kontrollok javára (95%-os CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg). A tromboembóliás események relatív kockázatának emelkedését (RR 1,67, 95%-os CI: 1,35, 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) figyelték meg a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennélfogva szilárd bizonyíték áll rendelkezésre annak feltételezésére, hogy jelentős ártalom érheti azokat a rákos betegeket, akiket rekombináns humán eritropoetinnel kezelnek. Annak mértéke, hogy ez a kimenetel milyen mértékben vonatkozik arra az esetre, amikor kemoterápiával kezelt rákos betegeknél rekombináns humán eritropoietint adnak a 13 g/dl alatti hemoglobinkoncentráció elérésére, tisztázatlan, mivel kevés ilyen jellemzővel bíró beteg szerepelt az átvizsgált adatok között. A Dynepo-kezelésben részesülő, krónikus veseelégtelenséggel összefüggő anémiában szenvedő rákos betegek teljes túlélését és tumorprogresszióját nem vizsgálták. Annak mértéke, hogy a fent tárgyalt klinikai vizsgálatokban megfigyelt kimenetek vonatkoznak-e erre a betegcsoportra, tisztázatlan, különös tekintettel arra, hogy a renális indikációban adott dózisok alacsonyabbak a rákos indikációban adottakénál.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az eritropoetin farmakokinetikáját a delta-epoetin beadását követően tanulmányozták mind egészséges önkéntesek, mind pedig krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Az intravénás beadást követő 0,063 – 0,097 l/kg-os eloszlási térfogat megközelíti a teljes vértérfogatot. Az eliminációs felezési idő betegeknél 4,7 – 13,2 óra, az egészségesek esetében mintegy 50%-kal rövidebb. Az 50 – 300 NE/ttkg-os adagok beadása után legalább 24 órán keresztül van mérhető eritropoetin szint a szérumban. Az eritropoetin expozíció arányosan nő a delta-epoetin alkalmazása

után az 50 – 300 NE/ttkg-os intravénás adagot kapott betegek esetében. Hetenként háromszori ismételt intravénás adagolás után sem figyelték meg a delta-epoetin kumulálódását.

A szubkután alkalmazott delta-epoetin csúcskoncentrációját a szérumban az injekció beadása után 8 - 36 órával éri el. A szubkután alkalmazott delta-epoetin felezési ideje az intravénás alkalmazáskor mért értékhez képest megnyúlt, a betegekben 27 – 33 óra. A szubkután alkalmazott delta-epoetin biohasznosulása 26 – 36%-os.

### **5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei**

Teratogén hatást nem mutattak ki, de az utód növekedésére és vérképzésére gyakorolt, gyógyszerosztálytól függő reverzibilis hatást észleltek mind a Dynepo-val, mind az alfa-epoetinnel vemhes patkányokon és házinyulakon végzett állatkísérletekben.

A nem klinikai vizsgálatok során tapasztalt hatások kizárólag a maximális emberi kitettséget meghaladó mennyiség esetén voltak megfigyelhetők, amelyek így a klinikai alkalmazással kapcsolatban kevés jelentőséggel rendelkeznek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

Poliszorbát 20

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási tanulmány hiányában ezt a gyógyszerkészítményt nem szabad hígítani más gyógyszerkészítménnyel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben tárolandó (2 és 8°C). Nem fagyasztható. A fecskendőket az eredeti csomagolásban tárolja a fénytől való védelem érdekében!

A fel nem nyitott, előre feltöltött fecskendőket nem szükséges hűtőben tárolni, de tartsuk 25°C hőmérséklet alatt egyszeri alkalommal, legfeljebb 5 napig. 25°C hőmérséklet alatti tárolás esetén a lejárati időpontja nem lépheti túl a 24 hónapos, megengedett tárolási idő szerint meghatározott lejárati időpontot. Az 5 napon át 25°C hőmérséklet alatt történő tárolást követően az előre feltöltött fecskendőket el kell dobni.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Előretöltött I. típusú üveg fecskendő bróm-butil gumi dugóval, 27G-s, rozsdamentes acéltű kemény természetes gumival és polisztirol tűvédő kupakkal, polisztirol dugattyú-rúd és tű védőkészülék. Csomagolási egység: 6 db előretöltött fecskendő.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Szubkután alkalmazáskor az egyes injekciókat felváltva más-más helyre kell beadni.

Használat előtt ellenőrizze az előretöltött fecskendőt. Csak akkor használja ezt, ha az oldat tiszta, színtelen, nem láthatók szilárd részecskék benne és állaga a vízéhez hasonló. Ne rázza a fecskendőt. Tartós, erős rázás hatására a hatóanyag denaturálódhat.

A fecskendőre előzetesen tűt helyeztek fel, melyet a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében egy tűvédő véd. Ez nincs hatással a fecskendő normál működésére, és a fecskendő elforgatható a készülékben. Adja be a szükséges mennyiséget. Az injekció beadását követően, a dugattyú elengedése után a tűvédő eltakarja a tűt. Hagyja a fecskendőt felfelé mozdulni, amíg a tű teljesen be nem fedi.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/02/211/010

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első engedélyezés dátuma: 2002 március 18  
Utolsó megújítás dátuma: 2007 március 18

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Dynepo 6000 NE/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az előretöltött fecskendő 0,3 ml-es adagban 6000 NE (20 000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

A delta-epoetint génaktiválási technológiával, emberi sejtekben (HT-1080) állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Átlátszó, színtelen és vízszerű.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Dynepo a krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére szolgál felnőtt betegekben. Dializált és nem dializált betegek esetében egyaránt használható.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Dynepo kezelést a krónikus veseelégtelenség kapcsán fellépő anémia kezelésében járatos szakorvosnak kell kezdeményeznie.

A Dynepo adagolását egyénileg kell beállítani úgy, hogy a hemoglobinszintet a 10 – 12 g/dl közötti céltartományban tartsák.

Az anémia tünetei és következményei a kortól, a nemtől és az összes betegségtehtől függően változhatnak. Elengedhetetlen, hogy az orvos értékelje az adott beteg kórtörténetét és állapotát. A Dynepo beadását szubkután vagy intravénás módon kell végezni úgy, hogy a hemoglobinszint ne emelkedjen 12 g/dl (7,5 mmol/l) fölé. A hemodialízisben nem részesülő betegeknél a szubkután beadást kell előnyben részesíteni, így elkerülhető a perifériás vénák megsűrűsítése.

A betegben végbemenő változások miatt alkalmanként előfordulhatnak a kívánt hemoglobinszint feletti és alatti egyedi hemoglobin értékek. A hemoglobinszint változását az adagolással kell kiküszöbölni úgy, hogy a hemoglobin szintje a 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közötti céltartományban maradjon. Kerülni kell a tartós 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti hemoglobinszintet. Be kell tartani az alább leírt (lásd az Adagolás bekezdést alább), a 12 g/dl (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet meghaladó értékek esetén alkalmazandó adagmódosítási utasításokat.

El kell kerülni, hogy a hemoglobinszint 4 hét alatt több, mint 2 g/dl-rel (1,25 mmol/l-rel) emelkedjen. Ha ez bekövetkezik, akkor követni kell a megadott adagmódosítási utasításokat.

A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani annak biztosítására, hogy az anémia tüneteinek megfelelő szabályzásához a legkisebb elfogadott Dynepo adag kerüljön alkalmazásra.

### Adagolás

A kezdő adag intravénás alkalmazás esetén 50 NE/ttkg, hetenként háromszor. Szubkután adagolás esetén 50 NE/ttkg, hetenként kétszer.

A peritoneális dialízis megkezdését követő első három hónap alatt lehet, hogy nincs szükség eritropoietin alkalmazására, mivel ebben az időszakban gyakran fordul elő a hemoglobinszint emelkedése.

Az adag módosítása előtt elegendő időt kell hagyni annak a meghatározásához, hogy a beteg miként reagál a Dynepo adott dózisára. Az erythropoesishez szükséges idő miatt az adag módosításának bevezetés, emelés, csökkentés illetve elhagyás az időpontja és a hemoglobinszint jelentős változása között mintegy 4 hét telhet el. Ennek megfelelően az adag módosítására – hacsak nincs klinikai javallata – ne kerüljön sor gyakrabban, mint havonta egyszer.

25% – 50%-kal csökkenteni kell az adagot vagy átmenetileg meg kell vonni, majd később újra indítani a kezelést, ha:

- a hemoglobinszint eléri a  $\geq 12$  g/dl-t;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban  $> 2$  g/dl-t.

25% – 50%-kal emelni kell az adagot, ha:

- a hemoglobinszint  $< 10$  g/l alá esik;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban kisebb mint 0,7 g/dl.

### Alkalmazás

A Dynepo intravénásan vagy szubkután alkalmazható. Önálló szubkután alkalmazás a szakorvos által nyújtott képzés után lehetséges.

Szubkután alkalmazás esetén a Dynepo szükséges heti adagja kisebb az intravénás alkalmazáshoz képest.

Szubkután injekciók esetén a tű teljes hosszát be kell illeszteni merőlegesen a hüvelykujjal és mutatóujjal tartott bőrhajlatba, és a bőrhajlatot tartani kell az injekció alatt.

A fecskendőt az első egyszeri használat után dobja el.

### Különleges betegcsoportok

A Dynepo nem javallott rákkal párosuló anémia esetén való alkalmazásra.

Idős betegek esetében nincs szükség az adag módosítására.

A homozigóta sárlősejtes anémiában és veseelégtelenségben szenvedő betegek teljes hemoglobin koncentrációját – amennyiben lehetséges – 7 és 9 g/dl között kell tartani.

Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

A Dynepo nem javallott károsodott májműködésű betegek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.  
Kezeletlen hipertónia.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a fenntartott hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 szakaszban ajánlott hemoglobin célkoncentráció felső határát.

Klinikai vizsgálatokban megnövekedett halálozási kockázatot és súlyos kardiovaszkuláris eseményeket figyeltek meg a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéknél nagyobb hemoglobinszint beállítására adott eritropoézis-stimuláló szerek (ESA-k) esetében.

A kontrollált klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az alkalmazott epoetinekkel kapcsolatban szignifikáns előnyöket, amikor azokkal a hemoglobin koncentrációját az anémia tüneteinek kezeléséhez, illetve a vérátömlesztéshez szükséges szint fölé emelték.

### Hipertónia

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek legnagyobb részének a kórelőzményében szerepel hipertónia. A Dynepo kezelésben részesülő betegek a vérnyomásuk emelkedését, illetve a már fennálló hipertóniájuk súlyosbodását tapasztalhatják. Ezért különös figyelmet kell fordítani a Dynepo kezelést kapó betegek vérnyomásának a szoros ellenőrzésére és rendezésére. A kezelés megkezdése előtt és alatt is megfelelően rendezni kell a vérnyomást, hogy elkerüljék az akut szövődeményeket, amilyen a hipertóniás encephalopathia és a vele járó komplikációk (görcsroham, stroke). Amennyiben ezek a reakciók jelentkeznek, akkor azonnal orvoshoz kell fordulni, és intenzív ellátásra van szükség. Különös figyelmet kell fordítani a hirtelen jelentkező, éles, migrénszerű fejfájásra, ami figyelmeztető jel lehet.

A vérnyomás emelkedést vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adásával, illetve a már alkalmazott vérnyomáscsökkentők adagjának az emelésével kell kezelni. Ezen kívül fontolóra kell venni a Dynepo alkalmazott adagjának a csökkentését. Ha a vérnyomás magas marad, akkor a Dynepo kezelés átmeneti elhagyására lehet szükség.

Miután a vérnyomás rendeződött az intenzívebb kezelés hatására, csökkentett adaggal kell újra elkezdni a Dynepo kezelést.

### Vas meghatározás

A Dynepo kezelés alatt abszolút vagy funkcionális vashiány alakulhat ki. Ez az eritropoetin kezelésre adott elégtelen válasz leggyakoribb oka.

Ennek megfelelően a Dynepo kezelés előtt és alatt fel kell mérni a beteg vasraktárait, ezen belül a transferrin telítettséget és a szérum ferritin szintet. A transferrin telítettség legalább 20%, a ferritin szint pedig legalább 100 ng/ml kell, hogy legyen. Ha a transferrin telítettség 20% alá, illetve a ferritin szint 100 ng/ml alá esik, akkor vasat kell adni. Gyakorlatilag végül minden beteg esetében vaspótlást kell adni, hogy a Dynepo által serkentett erythropoesishez szükséges szintre növelje, illetve szinten tartsa a transferrin telítettséget és a ferritinszintet.

A heti 20 000 NE epoetinre nem vagy elégtelenül reagáló betegek anémiáját ki kell vizsgálni, hematológus szakorvossal konzultálva.

A kellő vaspótlást kapott, de a Dynepo kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetében a következő állapotok kivizsgálására és kezelésére van szükség, ha az állapot fennáll:

- fertőzés, illetve gyulladás;
- okkult vérvesztés;
- hyperparathyreosis/osteitis fibrosa cystica;
- alumínium mérgezés,
- haemoglobinopathia, pl. thalassaemia vagy sarlósejtes anémia;
- vitaminhiány, pl. folsav- vagy B<sub>12</sub>-vitamin-hiány;
- haemolysis;
- malignus megbetegedés, pl. myeloma multiplex vagy myelodysplasiás szindróma;
- alultápláltság.

### Laboratóriumi ellenőrzés

A teljes vérkép és thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése javasolt.

A hemoglobinszintet hetenként egyszer meg kell határozni, amíg a kijelölt céltartományban nem stabilizálódik, és a fenntartó adagot meg nem állapították. Az adag minden változtatása után hetenként egyszer meg kell mérni a hemoglobinszintet, amíg az meg nem állapodik a céltartományban. Utána is rendszeres időközönként ellenőrizni kell a hemoglobinszintet.

A Dynepo kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a vérkémiai értékeket, így a szérumkreatinin és kálium koncentrációt is.

#### Egyéb

Bár Dynepo esetében nem figyelték meg, de mivel eritropoetin mellett előfordulhat anafilaxiás reakció, ezért az első adag alkalmazására orvosi felügyelet mellett kerüljön sor.

A még dialízisre nem került nephrosclerosisos betegek esetében a Dynepo alkalmazását egyénre szabottan kell meghatározni, mivel a veseelégtelenség felgyorsuló progressziójának a lehetősége nem zárható ki biztonsággal.

A hemodialízis alatt Dynepo-t kapó betegek esetében szükséges lehet megemelni a véralvadást gátló gyógyszerek adagját, hogy megelőzzék az arterio-venosus shunt bealvadását.

Epoetin alkalmazása egészséges emberekben a hemoglobin és a hematokrit szint túlzott emelkedéséhez vezethet, ami életveszélyes szív- és érrendszeri szövődményekkel járhat.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Kölsönhatási vizsgálatok nem kerültek elvégzésre.

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a Dynepo kezelés alatt fellépő kölsönhatásokról.

### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Terhesség: az állatkísérletek elégtelenek a terhességre gyakorolt hatás vizsgálatához (lásd 5.3 pont). Az emberekre ható potenciális kockázatok ismeretlenek. Körültekintően kell eljárni a gyógyszer terhes nőknél való alkalmazásakor. Amennyiben terhesség alatt alkalmazzák, akkor fontolóra kell venni, hogy az anya egyidejű vaspótlást kapjon.

Szoptatás: Nem ismeretes, hogy a Dynepo kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mivel sok vegyület átjut az anyatejbe, ezért szoptató nők esetében a Dynepo alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

A Dynepo nincs hatással, vagy csak elhanyagolható hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

### **4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A betegek mintegy 10%-a esetében várható, hogy mellékhatást fog tapasztalni. A leggyakoribbak a hipertónia, a beadás kapcsán fellépő trombózis és fejfájás. Az epoetinnel kapcsolatos klinikai tapasztalatok szerint a hipertónia és a trombózis kockázata csökkenthető az adag titrálásával, hogy a hemoglobinszint 10-12 g/dl érték között legyen.

A Dynepo-kezelés során tapasztalt mellékhatások gyakoriságát az alábbi táblázat tartalmazza. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| <b><u>Szervrendszer</u></b>                              | <b><u>Gyakori</u><br/>(<math>\geq 1/100 - &lt; 1/10</math>)</b> | <b><u>Nem gyakori</u><br/>(<math>&gt; 1/1.000, &lt; 1/100</math>)</b>                                     | <b><u>Ritka</u><br/>(<math>&gt; 1/10.000, &lt; 1/1000</math>)</b> |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: |                                                                 | Polycytemia<br>Thrombocytosis                                                                             |                                                                   |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek:                     | Fejfájás                                                        |                                                                                                           | Görcsrohamok                                                      |
| Érbetegségek és tünetek:                                 | Hipertónia                                                      |                                                                                                           |                                                                   |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:                  |                                                                 | Hasmenés<br>Hányinger                                                                                     |                                                                   |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:      |                                                                 | Pruritus                                                                                                  |                                                                   |
| Általános tünetek az alkalmazás helyén fellépő reakciók: | Beadás kapcsán fellépő trombózis                                | Fájdalom<br>Az injekció helyén jelentkező reakció (pl. fájdalom, bevérzés)<br>Influenzaszerű tünetcsoport |                                                                   |

Megfigyelték vérkémiai értékek, így a kreatinin- és a káliumszint emelkedését (lásd 4.4 pont).

#### 4.9 Túlادagolás

A delta-epoetin egyszeri vagy ismételt adagoláskor biztonsággal alkalmazható maximális dózisát nem határozták meg.

Ha nem ellenőrzik gondosan a hemoglobint, illetve a hematokrit értéket, és nem végzik el az alkalmazott adag megfelelő módosítását, akkor a kezelés következtében polycytemia alakulhat ki. Amennyiben meghaladják a javasolt céltartományt, akkor átmenetileg abba kell hagyni a delta-epoetin kezelést amíg a hemoglobint, illetve a hematokrit érték vissza nem tér az ajánlott céltartományba. Ezután a delta-epoetin kezelés csökkentett adaggal kezdhető újra (lásd 4.2 pont).

Súlyos polycytemia előfordulásakor hagyományos módszereket (phlebotomia) javasoltak a hemoglobinszint csökkentésére.

## 5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anémia elleni gyógyszerek - ATC kód: B03XA.

Az eritropoetin egy glikoprotein, amely serkenti a vörösvérsejtek kialakulását az őssejtek között található prekursor sejtekből. Mitózist stimuláló faktorként és a differenciálódást segítő hormonnként fejti ki a hatását.

Különféle állatokon (patkányokon és kutyákon) végzett modellkísérletekkel igazolták in vivo az eritropoetin biológiai hatékonyságát intravénás és szubkután alkalmazás esetén. A delta-epoetin alkalmazása után a vörösvérsejtszám, a hemoglobinszint, a reticulocyták száma, valamint az  $^{59}\text{Fe}$  beépülési rátája is megemelkedik.

A klinikai vizsgálatok során emberek esetében a klinikai válasz nem mutatta a delta-epoetin elleni neutralizáló ellenanyagok kialakulásának jelét.

Az alkalmazás leállításakor az erythropoiesis paraméterei 1 – 3 hónapos helyreállási időszak alatt visszatérnek a kiindulási szintre. A szubkután adagolás a vörösvérsejt képzés ugyanolyan jellegű serkentéséhez vezet, mint amilyen az intravénás alkalmazás esetén tapasztalható.

#### Rákos betegek

A Dynepo nem javallt rákkal kapcsolatos anémia kezelésére.

Az eritropoietin olyan növekedési faktor, amely elsősorban a vörösvérsejt-képződést serkenti. Az eritropoietin receptorok számos daganatos sejt felületén jelen lehetnek.

A túlélést és a tumorprogressziót az alfa- és béta-epoetin, valamint az alfa-darbepoetin öt nagy, összesen 2833 beteget tartalmazó kontrollált vizsgálatában elemezték, amely vizsgálatokból négy kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt elrendezésű vizsgálat volt. A vizsgálatokból kettőbe olyan betegeket vettek fel, akik kemoterápiás kezelés alatt álltak. Két vizsgálatban a cél hemoglobinkoncentráció > 13 g/dl volt, a másik három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt elrendezésű vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésében a rekombináns eritropoetinnel kezelt betegek és a kontrollok között. A négy placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélés relatív házárd értéke 1,25 és 2,47 között mozgott a kontrollok javára. Ezek a vizsgálatok állandó, meg nem magyarázott, statisztikailag szignifikáns mortalitásbeli többletet mutattak ki a kontrollokhoz képest azoknál a különböző, gyakori ráktípusok során fellépő anémiában szenvedő betegeknél, akik rekombináns humán eritropoietint kaptak. A vizsgálatok teljes túlélési kimenetelét nem sikerült kielégítően megmagyarázni a trombózis és a kapcsolódó szövődmények incidenciái közti különbséggel a humán rekombináns eritropoietint kapó és a kontrollcsoportban lévő betegek között.

Történt egy szisztematikus felülvizsgálat is, amely több mint 9000, 57 klinikai vizsgálatban szereplő beteget vont be. A teljes túlélési adatok metaanalízise alapján becsült relatív házárd 1,08 volt a kontrollok javára (95%-os CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg). A tromboembóliás események relatív kockázatának emelkedését (RR 1,67, 95%-os CI: 1,35, 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) figyelték meg a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennélfogva szilárd bizonyíték áll rendelkezésre annak feltételezésére, hogy jelentős ártalom érheti azokat a rákos betegeket, akiket rekombináns humán eritropoetinnel kezelnek. Annak mértéke, hogy ez a kimenetel milyen mértékben vonatkozik arra az esetre, amikor kemoterápiával kezelt rákos betegeknél rekombináns humán eritropoietint adnak a 13 g/dl alatti hemoglobinkoncentráció elérésére, tisztázatlan, mivel kevés ilyen jellemzővel bíró beteg szerepelt az átvizsgált adatok között. A Dynepo-kezelésben részesülő, krónikus veseelégtelenséggel összefüggő anémiában szenvedő rákos betegek teljes túlélését és tumorprogresszióját nem vizsgálták. Annak mértéke, hogy a fent tárgyalt klinikai vizsgálatokban megfigyelt kimenetek vonatkoznak-e erre a betegcsoportra, tisztázatlan, különös tekintettel arra, hogy a renális indikációban adott dózisok alacsonyabbak a rákos indikációban adottakénál.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az eritropoetin farmakokinetikáját a delta-epoetin beadását követően tanulmányozták mind egészséges önkéntesek, mind pedig krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Az intravénás beadást követő 0,063 – 0,097 l/kg-os eloszlási térfogat megközelíti a teljes vértérfogatot. Az eliminációs felezési idő betegeknél 4,7 – 13,2 óra, az egészségesek esetében mintegy 50%-kal rövidebb. Az 50 – 300 NE/ttkg-os adagok beadása után legalább 24 órán keresztül van mérhető eritropoetin szint a szérumban. Az eritropoetin expozíció arányosan nő a delta-epoetin alkalmazása

után az 50 – 300 NE/ttkg-os intravénás adagot kapott betegek esetében. Hetenként háromszori ismételt intravénás adagolás után sem figyelték meg a delta-epoetin kumulálódását.

A szubkután alkalmazott delta-epoetin csúcskoncentrációját a szérumban az injekció beadása után 8 - 36 órával éri el. A szubkután alkalmazott delta-epoetin felezési ideje az intravénás alkalmazáskor mért értékhez képest megnyúlt, a betegekben 27 – 33 óra. A szubkután alkalmazott delta-epoetin biohasznosulása 26 – 36%-os.

### **5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei**

Teratogén hatást nem mutattak ki, de az utód növekedésére és vérképzésére gyakorolt, gyógyszerosztálytól függő reverzibilis hatást észleltek mind a Dynepo-val, mind az alfa-epoetinnel vemhes patkányokon és házinyulakon végzett állatkísérletekben.

A nem klinikai vizsgálatok során tapasztalt hatások kizárólag a maximális emberi kitettséget meghaladó mennyiség esetén voltak megfigyelhetők, amelyek így a klinikai alkalmazással kapcsolatban kevés jelentőséggel rendelkeznek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

Poliszorbát 20

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási tanulmány hiányában ezt a gyógyszerkészítményt nem szabad hígítani más gyógyszerkészítménnyel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben tárolandó (2 és 8°C). Nem fagyasztható. A fecskendőket az eredeti csomagolásban tárolja a fénytől való védelem érdekében!

A fel nem nyitott, előre feltöltött fecskendőket nem szükséges hűtőben tárolni, de tartsuk 25°C hőmérséklet alatt egyszeri alkalommal, legfeljebb 5 napig. 25°C hőmérséklet alatti tárolás esetén a lejárat időpontja nem lépheti túl a 24 hónapos, megengedett tárolási idő szerint meghatározott lejárat időpontját. Az 5 napon át 25°C hőmérséklet alatt történő tárolást követően az előre feltöltött fecskendőket el kell dobni.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Előretöltött I. típusú üveg fecskendő bróm-butil gumi dugóval, 27G-s, rozsdamentes acéltű kemény természetes gumival és polisztirol tűvédő kupakkal, polisztirol dugattyú-rúd és tű védőkészülék. Csomagolási egység: 6 db előretöltött fecskendő.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Szubkután alkalmazáskor az egyes injekciókat felváltva más-más helyre kell beadni.

Használat előtt ellenőrizze az előretöltött fecskendőt. Csak akkor használja ezt, ha az oldat tiszta, színtelen, nem láthatók szilárd részecskék benne és állaga a vízéhez hasonló. Ne rázza a fecskendőt. Tartós, erős rázás hatására a hatóanyag denaturálódhat.

A fecskendőre előzetesen tűt helyeztek fel, melyet a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében egy tűvédő véd. Ez nincs hatással a fecskendő normál működésére, és a fecskendő elforgatható a készülékben. Adja be a szükséges mennyiséget. Az injekció beadását követően, a dugattyú elengedése után a tűvédő eltakarja a tűt. Hagyja a fecskendőt felfelé mozdulni, amíg a tű teljesen be nem fedi.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/02/211/011

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első engedélyezés dátuma: 2002 március 18

Utolsó megújítás dátuma: 2007 március 18

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Dynepo 8000 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az előretöltött fecskendő 0,4 ml-es adagban 8000 NE (20 000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

A delta-epoetint génaktiválási technológiával, emberi sejtekben (HT-1080) állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Átlátszó, színtelen és vízszerű.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Dynepo a krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére szolgál felnőtt betegekben. Dializált és nem dializált betegek esetében egyaránt használható.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Dynepo kezelést a krónikus veseelégtelenség kapcsán fellépő anémia kezelésében járatos szakorvosnak kell kezdeményeznie.

A Dynepo adagolását egyénileg kell beállítani úgy, hogy a hemoglobinszintet a 10 – 12 g/dl közötti céltartományban tartsák.

Az anémia tünetei és következményei a kortól, a nemtől és az összes betegségteherrel függően változhatnak. Elengedhetetlen, hogy az orvos értékelje az adott beteg kórtörténetét és állapotát. A Dynepo beadását szubkután vagy intravénás módon kell végezni úgy, hogy a hemoglobinszint ne emelkedjen 12 g/dl (7,5 mmol/l) fölé. A hemodialízisben nem részesülő betegeknek a szubkután beadást kell előnyben részesíteni, így elkerülhető a perifériás vénák megszurása.

A betegben végbemenő változások miatt alkalmanként előfordulhatnak a kívánt hemoglobinszint feletti és alatti egyedi hemoglobin értékek. A hemoglobinszint változását az adagolással kell kiküszöbölni úgy, hogy a hemoglobin szintje a 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közötti céltartományban maradjon. Kerülni kell a tartós 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti hemoglobinszintet. Be kell tartani az alább leírt (lásd az Adagolás bekezdést alább), a 12 g/dl (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet meghaladó értékek esetén alkalmazandó adagmódosítási utasításokat.

El kell kerülni, hogy a hemoglobinszint 4 hét alatt több, mint 2 g/dl-rel (1,25 mmol/l-rel) emelkedjen. Ha ez bekövetkezik, akkor követni kell a megadott adagmódosítási utasításokat.

A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani annak biztosítására, hogy az anémia tüneteinek megfelelő szabályzásához a legkisebb elfogadott Dynepo adag kerüljön alkalmazásra.

### Adagolás

A kezdő adag intravénás alkalmazás esetén 50 NE/ttkg, hetenként háromszor. Szubkután adagolás esetén 50 NE/ttkg, hetenként kétszer.

A peritoneális dialízis megkezdését követő első három hónap alatt lehet, hogy nincs szükség eritropoietin alkalmazására, mivel ebben az időszakban gyakran fordul elő a hemoglobinszint emelkedése.

Az adag módosítása előtt elegendő időt kell hagyni annak a meghatározásához, hogy a beteg miként reagál a Dynepo adott dózisára. Az erythropoesishez szükséges idő miatt az adag módosításának bevezetés, emelés, csökkentés illetve elhagyás az időpontja és a hemoglobinszint jelentős változása között mintegy 4 hét telhet el. Ennek megfelelően az adag módosítására – hacsak nincs klinikai javallata – ne kerüljön sor gyakrabban, mint havonta egyszer.

25% – 50%-kal csökkenteni kell az adagot vagy átmenetileg meg kell vonni, majd később újra indítani a kezelést, ha:

- a hemoglobinszint eléri a  $\geq 12$  g/dl-t;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban  $> 2$  g/dl-t.

25% – 50%-kal emelni kell az adagot, ha:

- a hemoglobinszint  $< 10$  g/l alá esik;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban kisebb mint 0,7 g/dl.

### Alkalmazás

A Dynepo intravénásan vagy szubkután alkalmazható. Önálló szubkután alkalmazás a szakorvos által nyújtott képzés után lehetséges.

Szubkután alkalmazás esetén a Dynepo szükséges heti adagja kisebb az intravénás alkalmazáshoz képest.

Szubkután injekciók esetén a tű teljes hosszát be kell illeszteni merőlegesen a hüvelykujjal és mutatóujjal tartott bőrhajlatba, és a bőrhajlatot tartani kell az injekció alatt.

A fecskendőt az első egyszeri használat után dobja el.

### Különleges betegcsoportok

A Dynepo nem javallott rákkal párosuló anémia esetén való alkalmazásra.

Idős betegek esetében nincs szükség az adag módosítására.

A homozigóta sárlósejtes anémiában és veseelégtelenségben szenvedő betegek teljes hemoglobin koncentrációját – amennyiben lehetséges – 7 és 9 g/dl között kell tartani.

Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

A Dynepo nem javallott károsodott májműködésű betegek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.  
Kezeletlen hipertónia.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a fenntartott hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 szakaszban ajánlott hemoglobin célkoncentráció felső határát.

Klinikai vizsgálatokban megnövekedett halálozási kockázatot és súlyos kardiovaszkuláris eseményeket figyeltek meg a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéknél nagyobb hemoglobinszint beállítására adott eritropoézis-stimuláló szerek (ESA-k) esetében.

A kontrollált klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az alkalmazott epoetinekkel kapcsolatban szignifikáns előnyöket, amikor azokkal a hemoglobin koncentrációját az anémia tüneteinek kezeléséhez, illetve a vérátömlesztéshez szükséges szint fölé emelték.

### Hipertónia

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek legnagyobb részének a kórelőzményében szerepel a hipertónia. A Dynepo kezelésben részesülő betegek a vérnyomásuk emelkedését, illetve a már fennálló hipertóniájuk súlyosbodását tapasztalhatják. Ezért különös figyelmet kell fordítani a Dynepo kezelést kapó betegek vérnyomásának a szoros ellenőrzésére és rendezésére. A kezelés megkezdése előtt és alatt is megfelelően rendezni kell a vérnyomást, hogy elkerüljék az akut szövődeményeket, amilyen a hipertóniás encephalopathia és a vele járó komplikációk (görcsroham, stroke). Amennyiben ezek a reakciók jelentkeznek, akkor azonnal orvoshoz kell fordulni, és intenzív ellátásra van szükség. Különös figyelmet kell fordítani a hirtelen jelentkező, éles, migrénszerű fejfájásra, ami figyelmeztető jel lehet.

A vérnyomás emelkedést vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adásával, illetve a már alkalmazott vérnyomáscsökkentők adagjának az emelésével kell kezelni. Ezen kívül fontolóra kell venni a Dynepo alkalmazott adagjának a csökkentését. Ha a vérnyomás magas marad, akkor a Dynepo kezelés átmeneti elhagyására lehet szükség.

Miután a vérnyomás rendeződött az intenzívebb kezelés hatására, csökkentett adaggal kell újra elkezdni a Dynepo kezelést.

### Vas meghatározás

A Dynepo kezelés alatt abszolút vagy funkcionális vashiány alakulhat ki. Ez az eritropoetin kezelésre adott elégtelen válasz leggyakoribb oka.

Ennek megfelelően a Dynepo kezelés előtt és alatt fel kell mérni a beteg vasraktárait, ezen belül a transferrin telítettséget és a szérum ferritin szintet. A transferrin telítettség legalább 20%, a ferritin szint pedig legalább 100 ng/ml kell, hogy legyen. Ha a transferrin telítettség 20% alá, illetve a ferritin szint 100 ng/ml alá esik, akkor vasat kell adni. Gyakorlatilag végül minden beteg esetében vaspótlást kell adni, hogy a Dynepo által serkentett erythropoesishez szükséges szintre növelje, illetve szinten tartsa a transferrin telítettséget és a ferritinszintet.

A heti 20 000 NE epoetinre nem vagy elégtelenül reagáló betegek anémiáját ki kell vizsgálni, hematológus szakorvossal konzultálva.

A kellő vaspótlást kapott, de a Dynepo kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetében a következő állapotok kivizsgálására és kezelésére van szükség, ha az állapot fennáll:

- fertőzés, illetve gyulladás;
- okkult vérvesztés;
- hyperparathyreosis/osteitis fibrosa cystica;
- alumínium mérgezés,
- haemoglobinopathia, pl. thalassaemia vagy sarlósejtes anémia;
- vitaminhiány, pl. folsav- vagy B<sub>12</sub>-vitamin-hiány;
- haemolysis;
- malignus megbetegedés, pl. myeloma multiplex vagy myelodysplasiás szindróma;
- alultápláltság.

### Laboratóriumi ellenőrzés

A teljes vérkép és thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése javasolt.

A hemoglobinszintet hetenként egyszer meg kell határozni, amíg a kijelölt céltartományban nem stabilizálódik, és a fenntartó adagot meg nem állapították. Az adag minden változtatása után hetenként egyszer meg kell mérni a hemoglobinszintet, amíg az meg nem állapodik a céltartományban. Utána is rendszeres időközönként ellenőrizni kell a hemoglobinszintet.

A Dynepo kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a vérkémiiai értékeket, így a szérumkreatinin és kálium koncentrációt is.

#### Egyéb

Bár Dynepo esetében nem figyelték meg, de mivel eritropoetin mellett előfordulhat anafilaxiás reakció, ezért az első adag alkalmazására orvosi felügyelet mellett kerüljön sor.

A még dialízisre nem került nephrosclerosisos betegek esetében a Dynepo alkalmazását egyénre szabottan kell meghatározni, mivel a veseelégtelenség felgyorsuló progressziójának a lehetősége nem zárható ki biztonsággal.

A hemodialízis alatt Dynepo-t kapó betegek esetében szükséges lehet megemelni a véralvadást gátló gyógyszerek adagját, hogy megelőzzék az arterio-venosus shunt bealadását.

Epoetin alkalmazása egészséges emberekben a hemoglobin és a hematokrit szint túlzott emelkedéséhez vezethet, ami életveszélyes szív- és érrendszeri szövődményekkel járhat.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Kölsönhatási vizsgálatok nem kerültek elvégzésre.

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a Dynepo kezelés alatt fellépő kölsönhatásokról.

### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Terhesség: az állatkísérletek elégtelenek a terhességre gyakorolt hatás vizsgálatához (lásd 5.3 pont). Az emberekre ható potenciális kockázatok ismeretlenek. Körültekintően kell eljárni a gyógyszer terhes nőknél való alkalmazásakor. Amennyiben terhesség alatt alkalmazzák, akkor fontolóra kell venni, hogy az anya egyidejű vaspótlást kapjon.

Szoptatás: Nem ismeretes, hogy a Dynepo kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mivel sok vegyület átjut az anyatejbe, ezért szoptató nők esetében a Dynepo alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

A Dynepo nincs hatással, vagy csak elhanyagolható hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

### **4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A betegek mintegy 10%-a esetében várható, hogy mellékhatást fog tapasztalni. A leggyakoribbak a hipertónia, a beadás kapcsán fellépő trombózis és fejfájás. Az epoetinnel kapcsolatos klinikai tapasztalatok szerint a hipertónia és a trombózis kockázata csökkenthető az adag titrálásával, hogy a hemoglobinszint 10-12 g/dl érték között legyen.

A Dynepo-kezelés során tapasztalt mellékhatások gyakoriságát az alábbi táblázat tartalmazza. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| <b><u>Szervrendszer</u></b>                              | <b><u>Gyakori</u><br/>(<math>\geq 1/100 - &lt; 1/10</math>)</b> | <b><u>Nem gyakori</u><br/>(<math>&gt; 1/1.000, &lt; 1/100</math>)</b>                                     | <b><u>Ritka</u><br/>(<math>&gt; 1/10.000, &lt; 1/1000</math>)</b> |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: |                                                                 | Polycytemia<br>Thrombocytosis                                                                             |                                                                   |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek:                     | Fejfájás                                                        |                                                                                                           | Görcsrohamok                                                      |
| Érbetegségek és tünetek:                                 | Hipertónia                                                      |                                                                                                           |                                                                   |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:                  |                                                                 | Hasmenés<br>Hányinger                                                                                     |                                                                   |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:      |                                                                 | Pruritus                                                                                                  |                                                                   |
| Általános tünetek az alkalmazás helyén fellépő reakciók: | Beadás kapcsán fellépő trombózis                                | Fájdalom<br>Az injekció helyén jelentkező reakció (pl. fájdalom, bevérzés)<br>Influenzaszerű tünetcsoport |                                                                   |

Megfigyelték vérkémiai értékek, így a kreatinin- és a káliumszint emelkedését (lásd 4.4 pont).

#### 4.9 Túlادagolás

A delta-epoetin egyszeri vagy ismételt adagoláskor biztonsággal alkalmazható maximális dózist nem határozták meg.

Ha nem ellenőrzik gondosan a hemoglobint, illetve a hematokrit értéket, és nem végzik el az alkalmazott adag megfelelő módosítását, akkor a kezelés következtében polycytemia alakulhat ki. Amennyiben meghaladják a javasolt céltartományt, akkor átmenetileg abba kell hagyni a delta-epoetin kezelést amíg a hemoglobint, illetve a hematokrit érték vissza nem tér az ajánlott céltartományba. Ezután a delta-epoetin kezelés csökkentett adaggal kezdhető újra (lásd 4.2 pont).

Súlyos polycytemia előfordulásakor hagyományos módszereket (phlebotomia) javasoltak a hemoglobinszint csökkentésére.

## 5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anémia elleni gyógyszerek - ATC kód: B03XA.

Az eritropoetin egy glikoprotein, amely serkenti a vörösvérsejtek kialakulását az őssejtek között található prekursor sejtekből. Mitózist stimuláló faktorként és a differenciálódást segítő hormonnként fejti ki a hatását.

Különféle állatokon (patkányokon és kutyákon) végzett modellkísérletekkel igazolták in vivo az eritropoetin biológiai hatékonyságát intravénás és szubkután alkalmazás esetén. A delta-epoetin alkalmazása után a vörösvérsejtszám, a hemoglobinszint, a reticulocyták száma, valamint az  $^{59}\text{Fe}$  beépülési rátája is megemelkedik.

A klinikai vizsgálatok során emberek esetében a klinikai válasz nem mutatta a delta-epoetin elleni neutralizáló ellenanyagok kialakulásának jelét.

Az alkalmazás leállításkor az erythropoiesis paraméterei 1 – 3 hónapos helyreállási időszak alatt visszatérnek a kiindulási szintre. A szubkután adagolás a vörösvérsejt képzés ugyanolyan jellegű serkentéséhez vezet, mint amilyen az intravénás alkalmazás esetén tapasztalható.

#### Rákos betegek

A Dynepo nem javallt rákkal kapcsolatos anémia kezelésére.

Az eritropoetin olyan növekedési faktor, amely elsősorban a vörösvérsejt-képződést serkenti. Az eritropoetin receptorok számos daganatos sejt felületén jelen lehetnek.

A túlélést és a tumorprogressziót az alfa- és béta-epoetin, valamint az alfa-darbepoetin öt nagy, összesen 2833 beteget tartalmazó kontrollált vizsgálatában elemezték, amely vizsgálatokból négy kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt elrendezésű vizsgálat volt. A vizsgálatokból kettőbe olyan betegeket vettek fel, akik kemoterápiás kezelés alatt álltak. Két vizsgálatban a cél hemoglobin-koncentráció  $> 13$  g/dl volt, a másik három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt elrendezésű vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésében a rekombináns eritropoetinnel kezelt betegek és a kontrollok között. A négy placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélés relatív házárd értéke 1,25 és 2,47 között mozgott a kontrollok javára. Ezek a vizsgálatok állandó, meg nem magyarázott, statisztikailag szignifikáns mortalitásbeli többletet mutattak ki a kontrollokhoz képest azoknál a különböző, gyakori ráktípusok során fellépő anémiában szenvedő betegeknél, akik rekombináns humán eritropoetint kaptak. A vizsgálatok teljes túlélési kimenetelét nem sikerült kielégítően megmagyarázni a trombózis és a kapcsolódó szövődmények incidenciái közti különbséggel a humán rekombináns eritropoetint kapó és a kontrollcsoportban lévő betegek között.

Történt egy szisztematikus felülvizsgálat is, amely több mint 9000, 57 klinikai vizsgálatban szereplő beteget vont be. A teljes túlélési adatok metaanalízise alapján becsült relatív házárd 1,08 volt a kontrollok javára (95%-os CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg). A tromboembóliás események relatív kockázatának emelkedését (RR 1,67, 95%-os CI: 1,35, 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) figyelték meg a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennélfogva szilárd bizonyíték áll rendelkezésre annak feltételezésére, hogy jelentős ártalom érheti azokat a rákos betegeket, akiket rekombináns humán eritropoetinnel kezelnek. Annak mértéke, hogy ez a kimenetel milyen mértékben vonatkozik arra az esetre, amikor kemoterápiával kezelt rákos betegeknél rekombináns humán eritropoetint adnak a 13 g/dl alatti hemoglobin-koncentráció elérésére, tisztázatlan, mivel kevés ilyen jellemzővel bíró beteg szerepelt az átvizsgált adatok között. A Dynepo-kezelésben részesülő, krónikus veseelégtelenséggel összefüggő anémiában szenvedő rákos betegek teljes túlélését és tumorprogresszióját nem vizsgálták. Annak mértéke, hogy a fent tárgyalt klinikai vizsgálatokban megfigyelt kimenetelek vonatkoznak-e erre a betegcsoportra, tisztázatlan, különös tekintettel arra, hogy a renális indikációban adott dózisok alacsonyabbak a rákos indikációban adottakénál.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az eritropoetin farmakokinetikáját a delta-epoetin beadását követően tanulmányozták mind egészséges önkéntesek, mind pedig krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Az intravénás beadást követő 0,063 – 0,097 l/kg-os eloszlási térfogat megközelíti a teljes vértérfogatot. Az eliminációs felezési idő betegeknél 4,7 – 13,2 óra, az egészségesek esetében mintegy 50%-kal rövidebb. Az 50 – 300 NE/ttkg-os adagok beadása után legalább 24 órán keresztül van mérhető eritropoetin szint a szérumban. Az eritropoetin expozíció arányosan nő a delta-epoetin alkalmazása

után az 50 – 300 NE/ttkg-os intravénás adagot kapott betegek esetében. Hetenként háromszori ismételt intravénás adagolás után sem figyelték meg a delta-epoetin kumulálódását.

A szubkután alkalmazott delta-epoetin csúcskoncentrációját a szérumban az injekció beadása után 8 - 36 órával éri el. A szubkután alkalmazott delta-epoetin felezési ideje az intravénás alkalmazáskor mért értékhez képest megnyúlt, a betegekben 27 – 33 óra. A szubkután alkalmazott delta-epoetin biohasznosulása 26 – 36%-os.

### **5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei**

Teratogén hatást nem mutattak ki, de az utód növekedésére és vérképzésére gyakorolt, gyógyszerosztálytól függő reverzibilis hatást észleltek mind a Dynepo-val, mind az alfa-epoetinnel vemhes patkányokon és házinyulakon végzett állatkísérletekben.

A nem klinikai vizsgálatok során tapasztalt hatások kizárólag a maximális emberi kitettséget meghaladó mennyiség esetén voltak megfigyelhetők, amelyek így a klinikai alkalmazással kapcsolatban kevés jelentőséggel rendelkeznek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

Poliszorbát 20

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási tanulmány hiányában ezt a gyógyszerkészítményt nem szabad hígítani más gyógyszerkészítménnyel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben tárolandó (2 és 8°C). Nem fagyasztható. A fecskendőket az eredeti csomagolásban tárolja a fénytől való védelem érdekében!

A fel nem nyitott, előre feltöltött fecskendőket nem szükséges hűtőben tárolni, de tartsuk 25°C hőmérséklet alatt egyszeri alkalommal, legfeljebb 5 napig. 25°C hőmérséklet alatti tárolás esetén a lejárat időpontja nem lépheti túl a 24 hónapos, megengedett tárolási idő szerint meghatározott lejárat időpontját. Az 5 napon át 25°C hőmérséklet alatt történő tárolást követően az előre feltöltött fecskendőket el kell dobni.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Előretöltött I. típusú üveg fecskendő bróm-butil gumi dugóval, 27G-s, rozsdamentes acéltű kemény természetes gumival és polisztirol tűvédő kupakkal, polisztirol dugattyú-rúd és tű védőkészülék. Csomagolási egység: 6 db előretöltött fecskendő.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Szubkután alkalmazáskor az egyes injekciókat felváltva más-más helyre kell beadni.

Használat előtt ellenőrizze az előretöltött fecskendőt. Csak akkor használja ezt, ha az oldat tiszta, színtelen, nem láthatók szilárd részecskék benne és állaga a vízéhez hasonló. Ne rázza a fecskendőt. Tartós, erős rázás hatására a hatóanyag denaturálódhat.

A fecskendőre előzetesen tűt helyeztek fel, melyet a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében egy tűvédő véd. Ez nincs hatással a fecskendő normál működésére, és a fecskendő elforgatható a készülékben. Adja be a szükséges mennyiséget. Az injekció beadását követően, a dugattyú elengedése után a tűvédő eltakarja a tűt. Hagyja a fecskendőt felfelé mozdulni, amíg a tű teljesen be nem fedi.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/02/211/012

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első engedélyezés dátuma: 2002 március 18

Utolsó megújítás dátuma: 2007 március 18

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Dynepo 10 000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az előretöltött fecskendő 0,5 ml-es adagban 10 000 NE (20 000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

A delta-epoetint génaktiválási technológiával, emberi sejtekben (HT-1080) állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Átlátszó, színtelen és vízszerű.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Dynepo a krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére szolgál felnőtt betegekben. Dializált és nem dializált betegek esetében egyaránt használható.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Dynepo kezelést a krónikus veseelégtelenség kapcsán fellépő anémia kezelésében járatos szakorvosnak kell kezdeményeznie.

A Dynepo adagolását egyénileg kell beállítani úgy, hogy a hemoglobinszintet a 10 – 12 g/dl közötti céltartományban tartsák.

Az anémia tünetei és következményei a kortól, a nemtől és az összes betegségtehtől függően változhatnak. Elengedhetetlen, hogy az orvos értékelje az adott beteg kórtörténetét és állapotát. A Dynepo beadását szubkután vagy intravénás módon kell végezni úgy, hogy a hemoglobinszint ne emelkedjen 12 g/dl (7,5 mmol/l) fölé. A hemodialízisben nem részesülő betegeknél a szubkután beadást kell előnyben részesíteni, így elkerülhető a perifériás vénák megszúrása.

A betegben végbemenő változások miatt alkalmanként előfordulhatnak a kívánt hemoglobinszint feletti és alatti egyedi hemoglobin értékek. A hemoglobinszint változását az adagolással kell kiküszöbölni úgy, hogy a hemoglobin szintje a 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közötti céltartományban maradjon. Kerülni kell a tartós 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti hemoglobinszintet. Be kell tartani az alább leírt (lásd az Adagolás bekezdést alább), a 12 g/dl (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet meghaladó értékek esetén alkalmazandó adagmódosítási utasításokat.

El kell kerülni, hogy a hemoglobinszint 4 hét alatt több, mint 2 g/dl-rel (1,25 mmol/l-rel) emelkedjen. Ha ez bekövetkezik, akkor követni kell a megadott adagmódosítási utasításokat.

A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani annak biztosítására, hogy az anémia tüneteinek megfelelő szabályzásához a legkisebb elfogadott Dynepo adag kerüljön alkalmazásra.

### Adagolás

A kezdő adag intravénás alkalmazás esetén 50 NE/ttkg, hetenként háromszor. Szubkután adagolás esetén 50 NE/ttkg, hetenként kétszer.

A peritoneális dialízis megkezdését követő első három hónap alatt lehet, hogy nincs szükség eritropoietin alkalmazására, mivel ebben az időszakban gyakran fordul elő a hemoglobinszint emelkedése.

Az adag módosítása előtt elegendő időt kell hagyni annak a meghatározásához, hogy a beteg miként reagál a Dynepo adott dózisára. Az erythropoesishez szükséges idő miatt az adag módosításának bevezetés, emelés, csökkentés illetve elhagyás az időpontja és a hemoglobinszint jelentős változása között mintegy 4 hét telhet el. Ennek megfelelően az adag módosítására – hacsak nincs klinikai javallata – ne kerüljön sor gyakrabban, mint havonta egyszer.

25% – 50%-kal csökkenteni kell az adagot vagy átmenetileg meg kell vonni, majd később újra indítani a kezelést, ha:

- a hemoglobinszint eléri a  $\geq 12$  g/dl-t;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban  $> 2$  g/dl-t.

25% – 50%-kal emelni kell az adagot, ha:

- a hemoglobinszint  $< 10$  g/l alá esik;
- a hemoglobinszint emelkedésének az üteme bármelyik négyhetes időszakban kisebb mint 0,7 g/dl.

### Alkalmazás

A Dynepo intravénásan vagy szubkután alkalmazható. Önálló szubkután alkalmazás a szakorvos által nyújtott képzés után lehetséges.

Szubkután alkalmazás esetén a Dynepo szükséges heti adagja kisebb az intravénás alkalmazáshoz képest.

Szubkután injekciók esetén a tű teljes hosszát be kell illeszteni merőlegesen a hüvelykujjal és mutatóujjal tartott bőrhajlatba, és a bőrhajlatot tartani kell az injekció alatt.

A fecskendőt az első egyszeri használat után dobja el.

### Különleges betegcsoportok

A Dynepo nem javallott rákkal párosuló anémia esetén való alkalmazásra.

Idős betegek esetében nincs szükség az adag módosítására.

A homozigóta sárlósejtes anémiában és veseelégtelenségben szenvedő betegek teljes hemoglobin koncentrációját – amennyiben lehetséges – 7 és 9 g/dl között kell tartani.

Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

A Dynepo nem javallott károsodott májműködésű betegek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.  
Kezeletlen hipertónia.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a fenntartott hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 szakaszban ajánlott hemoglobin célkoncentráció felső határát.

Klinikai vizsgálatokban megnövekedett halálozási kockázatot és súlyos kardiovaszkuláris eseményeket figyeltek meg a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéknél nagyobb hemoglobinszint beállítására adott eritropoézis-stimuláló szerek (ESA-k) esetében.

A kontrollált klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az alkalmazott epoetinekkel kapcsolatban szignifikáns előnyöket, amikor azokkal a hemoglobin koncentrációját az anémia tüneteinek kezeléséhez, illetve a vérátömlesztéshez szükséges szint fölé emelték.

### Hipertónia

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek legnagyobb részének a kórelőzményében szerepel a hipertónia. A Dynepo kezelésben részesülő betegek a vérnyomásuk emelkedését, illetve a már fennálló hipertóniájuk súlyosbodását tapasztalhatják. Ezért különös figyelmet kell fordítani a Dynepo kezelést kapó betegek vérnyomásának a szoros ellenőrzésére és rendezésére. A kezelés megkezdése előtt és alatt is megfelelően rendezni kell a vérnyomást, hogy elkerüljék az akut szövődeményeket, amilyen a hipertóniás encephalopathia és a vele járó komplikációk (görcsroham, stroke). Amennyiben ezek a reakciók jelentkeznek, akkor azonnal orvoshoz kell fordulni, és intenzív ellátásra van szükség. Különös figyelmet kell fordítani a hirtelen jelentkező, éles, migrénszerű fejfájásra, ami figyelmeztető jel lehet.

A vérnyomás emelkedést vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adásával, illetve a már alkalmazott vérnyomáscsökkentők adagjának az emelésével kell kezelni. Ezen kívül fontolóra kell venni a Dynepo alkalmazott adagjának a csökkentését. Ha a vérnyomás magas marad, akkor a Dynepo kezelés átmeneti elhagyására lehet szükség.

Miután a vérnyomás rendeződött az intenzívebb kezelés hatására, csökkentett adaggal kell újra elkezdni a Dynepo kezelést.

### Vas meghatározás

A Dynepo kezelés alatt abszolút vagy funkcionális vashiány alakulhat ki. Ez az eritropoetin kezelésre adott elégtelen válasz leggyakoribb oka.

Ennek megfelelően a Dynepo kezelés előtt és alatt fel kell mérni a beteg vasraktárait, ezen belül a transferrin telítettséget és a szérum ferritin szintet. A transferrin telítettség legalább 20%, a ferritin szint pedig legalább 100 ng/ml kell, hogy legyen. Ha a transferrin telítettség 20% alá, illetve a ferritin szint 100 ng/ml alá esik, akkor vasat kell adni. Gyakorlatilag végül minden beteg esetében vaspótlást kell adni, hogy a Dynepo által serkentett erythropoesishez szükséges szintre növelje, illetve szinten tartsa a transferrin telítettséget és a ferritinszintet.

A heti 20 000 NE epoetinre nem vagy elégtelenül reagáló betegek anémiáját ki kell vizsgálni, hematológus szakorvossal konzultálva.

A kellő vaspótlást kapott, de a Dynepo kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetében a következő állapotok kivizsgálására és kezelésére van szükség, ha az állapot fennáll:

- fertőzés, illetve gyulladás;
- okkult vérvesztés;
- hyperparathyreosis/osteitis fibrosa cystica;
- alumínium mérgezés,
- haemoglobinopathia, pl. thalassaemia vagy sarlósejtes anémia;
- vitaminhiány, pl. folsav- vagy B<sub>12</sub>-vitamin-hiány;
- haemolysis;
- malignus megbetegedés, pl. myeloma multiplex vagy myelodysplasiás szindróma;
- alultápláltság.

### Laboratóriumi ellenőrzés

A teljes vérkép és thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése javasolt.

A hemoglobinszintet hetenként egyszer meg kell határozni, amíg a kijelölt céltartományban nem stabilizálódik, és a fenntartó adagot meg nem állapították. Az adag minden változtatása után hetenként egyszer meg kell mérni a hemoglobinszintet, amíg az meg nem állapodik a céltartományban. Utána is rendszeres időközönként ellenőrizni kell a hemoglobinszintet.

A Dynepo kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a vérkémiiai értékeket, így a szérumkreatinin és kálium koncentrációt is.

#### Egyéb

Bár Dynepo esetében nem figyelték meg, de mivel eritropoetin mellett előfordulhat anafilaxiás reakció, ezért az első adag alkalmazására orvosi felügyelet mellett kerüljön sor.

A még dialízisre nem került nephrosclerosisos betegek esetében a Dynepo alkalmazását egyénre szabottan kell meghatározni, mivel a veseelégtelenség felgyorsuló progressziójának a lehetősége nem zárható ki biztonsággal.

A hemodialízis alatt Dynepo-t kapó betegek esetében szükséges lehet megemelni a véralvadást gátló gyógyszerek adagját, hogy megelőzzék az arterio-venosus shunt bealvadását.

Epoetin alkalmazása egészséges emberekben a hemoglobin és a hematokrit szint túlzott emelkedéséhez vezethet, ami életveszélyes szív- és érrendszeri szövődményekkel járhat.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Kölsönhatási vizsgálatok nem kerültek elvégzésre.

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a Dynepo kezelés alatt fellépő kölsönhatásokról.

### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Terhesség: az állatkísérletek elégtelenek a terhességre gyakorolt hatás vizsgálatához (lásd 5.3 pont). Az emberekre ható potenciális kockázatok ismeretlenek. Körültekintően kell eljárni a gyógyszer terhes nőknél való alkalmazásakor. Amennyiben terhesség alatt alkalmazzák, akkor fontolóra kell venni, hogy az anya egyidejű vaspótlást kapjon.

Szoptatás: Nem ismeretes, hogy a Dynepo kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mivel sok vegyület átjut az anyatejbe, ezért szoptató nők esetében a Dynepo alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

A Dynepo nincs hatással, vagy csak elhanyagolható hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

### **4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A betegek mintegy 10%-a esetében várható, hogy mellékhatást fog tapasztalni. A leggyakoribbak a hipertónia, a beadás kapcsán fellépő trombózis és fejfájás. Az epoetinnel kapcsolatos klinikai tapasztalatok szerint a hipertónia és a trombózis kockázata csökkenthető az adag titrálásával, hogy a hemoglobinszint 10-12 g/dl érték között legyen.

A Dynepo-kezelés során tapasztalt mellékhatások gyakoriságát az alábbi táblázat tartalmazza. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| <b><u>Szervrendszer</u></b>                              | <b><u>Gyakori</u></b><br><b><u>(<math>\geq 1/100</math> – <math>&lt; 1/10</math>)</u></b> | <b><u>Nem gyakori</u></b><br><b><u>(<math>&gt; 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</u></b>           | <b><u>Ritka</u></b><br><b><u>(<math>&gt; 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</u></b> |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: |                                                                                           | Polycytemia<br>Thrombocytosis                                                                             |                                                                                             |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek:                     | Fejfájás                                                                                  |                                                                                                           | Görcsrohamok                                                                                |
| Érbetegségek és tünetek:                                 | Hipertónia                                                                                |                                                                                                           |                                                                                             |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:                  |                                                                                           | Hasmenés<br>Hányinger                                                                                     |                                                                                             |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:      |                                                                                           | Pruritus                                                                                                  |                                                                                             |
| Általános tünetek az alkalmazás helyén fellépő reakciók: | Beadás kapcsán fellépő trombózis                                                          | Fájdalom<br>Az injekció helyén jelentkező reakció (pl. fájdalom, bevérzés)<br>Influenzaszerű tünetcsoport |                                                                                             |

Megfigyelték vérkémiai értékek, így a kreatinin- és a káliumszint emelkedését (lásd 4.4 pont).

#### 4.9 Túladagolás

A delta-epoetin egyszeri vagy ismételt adagoláskor biztonsággal alkalmazható maximális dózist nem határozták meg.

Ha nem ellenőrzik gondosan a hemoglobint, illetve a hematokrit értéket, és nem végzik el az alkalmazott adag megfelelő módosítását, akkor a kezelés következtében polycytemia alakulhat ki. Amennyiben meghaladják a javasolt céltartományt, akkor átmenetileg abba kell hagyni a delta-epoetin kezelést amíg a hemoglobin, illetve a hematokrit érték vissza nem tér az ajánlott céltartományba. Ezután a delta-epoetin kezelés csökkentett adaggal kezdhető újra (lásd 4.2 pont).

Súlyos polycytemia előfordulásakor hagyományos módszereket (phlebotomia) javasoltak a hemoglobinszint csökkentésére.

## 5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anémia elleni gyógyszerek - ATC kód: B03XA.

Az eritropoetin egy glikoprotein, amely serkenti a vörösvérsejtek kialakulását az őssejtek között található prekursor sejtekből. Mitózist stimuláló faktorként és a differenciálódást segítő hormonnaként fejt ki a hatását.

Különféle állatokon (patkányokon és kutyákon) végzett modellkísérletekkel igazolták in vivo az eritropoetin biológiai hatékonyságát intravénás és szubkután alkalmazás esetén. A delta-epoetin alkalmazása után a vörösvérsejtszám, a hemoglobinszint, a reticulocyták száma, valamint az  $^{59}\text{Fe}$  beépülési rátája is megemelkedik.

A klinikai vizsgálatok során emberek esetében a klinikai válasz nem mutatta a delta-epoetin elleni neutralizáló ellenanyagok kialakulásának jelét.

Az alkalmazás leállításakor az erythropoiesis paraméterei 1 – 3 hónapos helyreállási időszak alatt visszatérnek a kiindulási szintre. A szubkután adagolás a vörösvérsejt képzés ugyanolyan jellegű serkentéséhez vezet, mint amilyen az intravénás alkalmazás esetén tapasztalható.

#### Rákos betegek

A Dynepo nem javallt rákkal kapcsolatos anémia kezelésére.

Az eritropoietin olyan növekedési faktor, amely elsősorban a vörösvérsejt-képződést serkenti. Az eritropoietin receptorok számos daganatos sejt felületén jelen lehetnek.

A túlélést és a tumorprogressziót az alfa- és béta-epoetin, valamint az alfa-darbepoetin öt nagy, összesen 2833 beteget tartalmazó kontrollált vizsgálatában elemezték, amely vizsgálatokból négy kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt elrendezésű vizsgálat volt. A vizsgálatokból kettőbe olyan betegeket vettek fel, akik kemoterápiás kezelés alatt álltak. Két vizsgálatban a cél hemoglobinkoncentráció  $> 13 \text{ g/dl}$  volt, a másik három vizsgálatban pedig  $12\text{--}14 \text{ g/dl}$ . A nyílt elrendezésű vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésében a rekombináns eritropoetinnel kezelt betegek és a kontrollok között. A négy placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélés relatív házárd értéke 1,25 és 2,47 között mozgott a kontrollok javára. Ezek a vizsgálatok állandó, meg nem magyarázott, statisztikailag szignifikáns mortalitásbeli többletet mutattak ki a kontrollokhoz képest azoknál a különböző, gyakori ráktípusok során fellépő anémiában szenvedő betegeknél, akik rekombináns humán eritropoietint kaptak. A vizsgálatok teljes túlélési kimenetelét nem sikerült kielégítően megmagyarázni a trombózis és a kapcsolódó szövődmények incidenciái közti különbséggel a humán rekombináns eritropoietint kapó és a kontrollcsoportban lévő betegek között.

Történt egy szisztematikus felülvizsgálat is, amely több mint 9000, 57 klinikai vizsgálatban szereplő beteget vont be. A teljes túlélési adatok metaanalízise alapján becsült relatív házárd 1,08 volt a kontrollok javára (95%-os CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg). A tromboembóliás események relatív kockázatának emelkedését (RR 1,67, 95%-os CI: 1,35, 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) figyelték meg a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennélfogva szilárd bizonyíték áll rendelkezésre annak feltételezésére, hogy jelentős ártalom érheti azokat a rákos betegeket, akiket rekombináns humán eritropoetinnel kezelnek. Annak mértéke, hogy ez a kimenetel milyen mértékben vonatkozik arra az esetre, amikor kemoterápiával kezelt rákos betegeknél rekombináns humán eritropoietint adnak a  $13 \text{ g/dl}$  alatti hemoglobinkoncentráció elérésére, tisztázatlan, mivel kevés ilyen jellemzővel bíró beteg szerepelt az átvizsgált adatok között. A Dynepo-kezelésben részesülő, krónikus veseelégtelenséggel összefüggő anémiában szenvedő rákos betegek teljes túlélését és tumorprogresszióját nem vizsgálták. Annak mértéke, hogy a fent tárgyalt klinikai vizsgálatokban megfigyelt kimenetek vonatkoznak-e erre a betegcsoportra, tisztázatlan, különös tekintettel arra, hogy a renális indikációban adott dózisok alacsonyabbak a rákos indikációban adottakénál.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az eritropoetin farmakokinetikáját a delta-epoetin beadását követően tanulmányozták mind egészséges önkéntesek, mind pedig krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Az intravénás beadást követő  $0,063\text{--}0,097 \text{ l/kg}$ -os eloszlási térfogat megközelíti a teljes vértérfogatot. Az eliminációs felezési idő betegeknél  $4,7\text{--}13,2 \text{ óra}$ , az egészségesek esetében mintegy 50%-kal rövidebb. Az  $50\text{--}300 \text{ NE/ttkg}$ -os adagok beadása után legalább 24 órán keresztül van mérhető eritropoetin szint a szérumban. Az eritropoetin expozíció arányosan nő a delta-epoetin alkalmazása

után az 50 – 300 NE/ttkg-os intravénás adagot kapott betegek esetében. Hetenként háromszori ismételt intravénás adagolás után sem figyelték meg a delta-epoetin kumulálódását.

A szubkután alkalmazott delta-epoetin csúcskoncentrációját a szérumban az injekció beadása után 8 - 36 órával éri el. A szubkután alkalmazott delta-epoetin felezési ideje az intravénás alkalmazáskor mért értékhez képest megnyúlt, a betegekben 27 – 33 óra. A szubkután alkalmazott delta-epoetin biohasznosulása 26 – 36%-os.

### **5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei**

Teratogén hatást nem mutattak ki, de az utód növekedésére és vérképzésére gyakorolt, gyógyszerosztálytól függő reverzibilis hatást észleltek mind a Dynepo-val, mind az alfa-epoetinnel vemhes patkányokon és házinyulakon végzett állatkísérletekben.

A nem klinikai vizsgálatok során tapasztalt hatások kizárólag a maximális emberi kitettséget meghaladó mennyiség esetén voltak megfigyelhetők, amelyek így a klinikai alkalmazással kapcsolatban kevés jelentőséggel rendelkeznek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

Poliszorbát 20

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási tanulmány hiányában ezt a gyógyszerkészítményt nem szabad hígítani más gyógyszerkészítménnyel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben tárolandó (2 és 8°C). Nem fagyasztható. A fecskendőket az eredeti csomagolásban tárolja a fénytől való védelem érdekében!

A fel nem nyitott, előre feltöltött fecskendőket nem szükséges hűtőben tárolni, de tartsuk 25°C hőmérséklet alatt egyszeri alkalommal, legfeljebb 5 napig. 25°C hőmérséklet alatti tárolás esetén a lejárati időpontja nem lépheti túl a 24 hónapos, megengedett tárolási idő szerint meghatározott lejárati időpontot. Az 5 napon át 25°C hőmérséklet alatt történő tárolást követően az előre feltöltött fecskendőket el kell dobni.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Előretöltött I. típusú üveg fecskendő bróm-butil gumi dugóval, 27G-s, rozsdamentes acéltű kemény természetes gumival és polisztirol tűvédő kupakkal, polisztirol dugattyú-rúd és tű védőkészülék. Csomagolási egység: 6 db előretöltött fecskendő.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Szubkután alkalmazáskor az egyes injekciókat felváltva más-más helyre kell beadni.

Használat előtt ellenőrizze az előretöltött fecskendőt. Csak akkor használja ezt, ha az oldat tiszta, színtelen, nem láthatók szilárd részecskék benne és állaga a vízéhez hasonló. Ne rázza a fecskendőt. Tartós, erős rázás hatására a hatóanyag denaturálódhat.

A fecskendőre előzetesen tűt helyeztek fel, melyet a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében egy tűvédő véd. Ez nincs hatással a fecskendő normál működésére, és a fecskendő elforgatható a készülékben. Adja be a szükséges mennyiséget. Az injekció beadását követően, a dugattyú elengedése után a tűvédő eltakarja a tűt. Hagyja a fecskendőt felfelé mozdulni, amíg a tű teljesen be nem fed.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/02/211/005

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első engedélyezés dátuma: 2002. március 18  
Utolsó megújítás dátuma: 2007 március 18

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található

## **II. MELLÉKLET**

**A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI  
TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY  
JOGOSULTJA(I)**

**A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

**B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vállalja a Farmacovigilancia Tervben („Pharmacovigilance Plan”) részletezett vizsgálatok és további farmakovigilanciával kapcsolatos tevékenységek elvégzését.

A CHMP emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények kockázatkezelési rendszereire vonatkozó útmutatásai szerint frissített kockázatkezelési tervet kell készíteni a kockázatkezelési terv rutin frissítésein kívül, amelyeket minden évben el kell készíteni a három éves PSUR ciklus megkezdéséig.

### **III. MELLÉKLET**

#### **CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

#### **A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTON**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 1000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Delta-epoetin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Az előretöltött fecskendő 0,5 ml-es adagban 1000 NE (2000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium klorid, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció, 0,5 ml delta-epoetin előretöltött fecskendőkben: csomag tartalma 6 db.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Intravénás vagy bőr alá történő beadásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Csak tiszta és szintelen oldatot szabad felhasználni. Alkalmazása előtt olvassa el a csomagoláson lévő tájékoztatót.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható. A fecskendő az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Csak egyszeri használatra. A megmaradt oldatot nem szabad felhasználni.

## **11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/211/001

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

## **14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynepo 1000

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 1000 NE/0,5 ml  
Injekció  
Delta-epoetin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**FECSKENDŐ CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Dynepo 1000 NE/0,5 ml  
Injekció  
Delta-epoetin  
iv./sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONAZKOZTATVA**

0,5 ml (2000 NE/ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTON**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 2000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Delta-epoetin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Az előretöltött fecskendő 0,5 ml-es adagban 2000 NE (4000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium klorid, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció, 0,5 ml delta-epoetin előretöltött fecskendőkben: csomag tartalma 6 db.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás vagy bőr alá történő beadásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Csak tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni. Alkalmazása előtt olvassa el a csomagoláson lévő tájékoztatót.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható. A fecskendő az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Csak egyszeri használatra. A megmaradt oldatot nem szabad felhasználni.

## **11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/211/002

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

## **14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynepo 2000

**A TAPASZOKON ÉS SZALAGOKON MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK****BLISZTER****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 2000 NE/0,5 ml  
Injekció  
Delta-epoetin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**FECSKENDŐ CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Dynepo 2000 NE/0,5 ml  
Injekció  
Delta-epoetin  
iv./sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VOANTKOZTATVA**

0,5 ml (4000 NE/ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTON**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 3000 NE/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Delta-epoetin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Az előretöltött fecskendő 0,3 ml-es adagban 3000 NE (10000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium klorid, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció, 0,3 ml delta-epoetin előretöltött fecskendőkben: csomag tartalma 6 db.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás vagy bőr alá történő beadásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Csak tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni. Alkalmazása előtt olvassa el a csomagoláson lévő tájékoztatót.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható. A fecskendő az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Csak egyszeri használatra. A megmaradt oldatot nem szabad felhasználni.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/211/003

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

## **14. KIADHATÓSÁG**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynepo 3000

**A BUBOKRÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 3000 NE/0,3 ml  
Injekció  
Delta-epoetin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLZ JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**FECSKENDŐ CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Dynepo 3000 NE/0,3 ml  
Injekció  
Delta-epoetin  
iv./sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

0,3 ml (10 000 NE/ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTON**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 4000 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Delta-epoetin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Az előretöltött fecskendő 0,4 ml-es adagban 4000 NE (10000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium klorid, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció, 0,4 ml delta-epoetin előretöltött fecskendőkben: csomag tartalma 6 db.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás vagy bőr alá történő beadásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Csak tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni. Alkalmazása előtt olvassa el a csomagoláson lévő tájékoztatót.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható. A fecskendő az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Csak egyszeri használatra. A megmaradt oldatot nem szabad felhasználni.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/211/004

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMAI**

Lot

## **14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynepo 4000

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 4000 NE/0,4 ml  
Injekció  
Delta-epoetin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**FECSKENDŐ CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Dynepo 4000 NE/0,4 ml  
Injekció  
Delta-epoetin  
iv./sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

0,4 ml (10 000 NE/ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÁS A KÖZVETLEN CSOMAHOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTON**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 5000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Delta-epoetin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Az előretöltött fecskendő 0,5 ml-es adagban 5000 NE (10000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium klorid, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció, 0,5 ml delta-epoetin előretöltött fecskendőkben: csomag tartalma 6 db.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás vagy bőr alá történő beadásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Csak tiszta és szintelen oldatot szabad felhasználni. Alkalmazása előtt olvassa el a csomagoláson lévő tájékoztatót.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható. A fecskendő az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Csak egyszeri használatra. A megmaradt oldatot nem szabad felhasználni.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/211/010

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA(I)**

Lot

## **14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynepo 5000

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 5000 NE/0,5 ml  
Injekció  
Delta-epoetin

**2. A FORGALPMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**FECSKENDŐ CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Dynepo 5000 NE/0,5 ml  
Injekció  
Delta-epoetin  
iv./sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONAZKOZTATVA**

0,5 ml (10 000 NE/ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTON**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 6000 NE/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Delta-epoetin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Az előretöltött fecskendő 0,3 ml-es adagban 6000 NE (20000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium klorid, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció, 0,3 ml delta-epoetin előretöltött fecskendőkben: csomag tartalma 6 db.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNOVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás vagy bőr alá történő beadásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Csak tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni. Alkalmazása előtt olvassa el a csomagoláson lévő tájékoztatót.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható. A fecskendő az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Csak egyszeri használatra. A megmaradt oldatot nem szabad felhasználni.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/211/011

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

## **14. A GYÓGYSZER ÁLATLÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynepo 6000

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 6000 NE/0,3 ml  
Injekció  
Delta-epoetin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**FECSKENDŐ CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Dynepo 6000 NE/0,3 ml  
Injekció  
Delta-epoetin  
iv./sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

0,3 ml (20 000 NE/ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÚNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ KARTON**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 8000 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Delta-epoetin

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Az előretöltött fecskendő 0,4 ml-es adagban 8000 NE (20000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium klorid, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció, 0,4 ml delta-epoetin előretöltött fecskendőkben: csomag tartalma 6 db.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás vagy bőr alá történő beadásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Csak tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni. Alkalmazása előtt olvassa el a csomagoláson lévő tájékoztatót.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható. A fecskendő az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Csak egyszeri használatra. A megmaradt oldatot nem szabad felhasználni.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/211/012

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

## **14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynepo 8000

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 8000 NE/0,4 ml  
Injekció  
Delta-epoetin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**FECSKENDŐ CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Dynepo 8000 NE/0,4 ml  
Injekció  
Delta-epoetin  
iv./sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

0,4 ml (20 000 NE/ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÚNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTON**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 10 000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Delta-epoetin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Az előretöltött fecskendő 0,5 ml-es adagban 10000 NE (20000 NE/ml) delta-epoetin hatóanyagot tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium klorid, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció, 0,5 ml delta-epoetin előretöltött fecskendőkben: csomag tartalma 6 db.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás vagy bőr alá történő beadásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Csak tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni. Alkalmazása előtt olvassa el a csomagoláson lévő tájékoztatót.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható. A fecskendő az eredetisomagolásban, fénytől védve tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Csak egyszeri használatra. A megmaradt oldatot nem szabad felhasználni.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/211/005

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

## **14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynepo 10000

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynepo 10 000 NE/0,5 ml  
Injekció  
Delta-epoetin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**FECSKENDŐ CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Dynepo 10 000 NE/0,5 ml  
Injekció  
Delta-epoetin  
iv./sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

0,5 ml (20 000 NE/ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ – INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Dynepo 1000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Dynepo 2000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Dynepo 3000 NE/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Dynepo 4000 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Dynepo 5000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Dynepo 6000 NE/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Dynepo 8000 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Dynepo 10000 NE/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Delta-epoetin

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét!

### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Dynepo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dynepo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Dynepo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dynepo-t tárolni?
6. További információk

## 1 MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DYNEPO ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A delta-epoetin emberi eritropoetin, melyet génaktivációnak nevezett technológiai eljárással, emberi sejtvonal felhasználásával állítanak elő. A delta-epoetin egy hormon, mely a vörösvérsejtek képződését serkenti a csontvelőben. A vörösvérsejtek nagyon fontosak, mert a bennük lévő hemoglobin szállítja az oxigént a szervezetben.

A Dynepo a krónikus veseelégtelenséggel kapcsolatos anémia tüneteinek (ide tartozik a fáradtság, a gyengeség és a légszomj) kezelésére szolgál felnőtt betegekben. Az anémia (vérszegénység) egy vérképzőszervi betegség, mely vörösvértestszám csökkenésével jár. A Dynepo egyaránt használható dialízisben (vértisztító eljárás) részesülő és dialízisben nem részesülő betegek esetében.

## 2. TUDNIVALÓK A DYNEPO ALKALMAZÁSA ELŐTT

### Ne alkalmazza a Dynepo-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a delta-epoetinre vagy a Dynepo bármely egyéb összetevőjére.
- ha nem sikerül kontrollálni a magas vérnyomását.

### A Dynepo fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Orvosa szorosan ellenőrizni fogja az Ön hemoglobin-koncentrációját, hogy a 10 és 12 g/dl közötti céltartományban tartsa azt, és ennek megfelelően szükségessé válhat a Dynepo adagjának módosítása.

Az Ön hemoglobintartalékei alkalmanként ezen ajánlott célszint felett vagy alatt lehetnek. Orvosa úgy szabályozza majd adagját, hogy a hemoglobin-koncentráció ne legyen tartósan 12 g/dl felett, amely szint szív- és érrendszeri események (pl. szívrohamok) magasabb kockázatával járhat.

A Dynepo kezelés előtt és alatt gondosan ellenőrizni kell a vérnyomását. Ha megnő a vérnyomása, akkor az orvosa vérnyomáscsökkentőt rendelhet Önnek, illetve megemelheti a már használt vérnyomáscsökkentőjének az adagját. Arra is szükség lehet, hogy a Dynepo adagját csökkentsék, vagy egy rövid időszakra abbahagyják a Dynepo kezelést.

Ha erős fejfájása, migrénszerű fejfájása vagy görcsrohamja van, akkor azonnal forduljon orvoshoz! Ezeket a vérnyomás erős emelkedése okozhatja.

A Dynepo kezelés alatt orvosa megméri majd a vér vasszintjét és szükség szerint vaspótló készítményt ad Önnek.

Az orvosa ellenőrzi majd különböző vegyületek – így a kreatinin és a kálium – szintjét a vérében.

Dialízis alatt gyakran szükség van a véralvadást gátló gyógyszerek adagjának az emelésére, mivel a megemelkedő vörösvérsejtszám a dializáló kanülök eltömődéséhez vezethet.

A Dynepo általában nem alkalmas a 18 évnél fiatalabb betegek és a májbetegek, illetve a vesebetegek kezelésére.

Egészséges személyek ne használják a Dynepo-t! Súlyos, esetleg végzetes szív- és érrendszeri reakciók fordulhatnak elő.

A Dynepo nincs jóváhagyva rákbetegek számára.

#### **A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Mindamellettt eddig nem számoltak be gyógyszerkölcsonhatásról Dynepo kezelés alatt.

#### **A Dynepo egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel és italokkal**

Az ételek és italok nincsenek hatással a Dynepo-ra.

#### **Terhesség és szoptatás**

Mondja meg az orvosának, ha terhes vagy szoptat, illetve ha azt gondolja, hogy terhes lehet. Az orvosa majd kiválasztja Önnek a legjobb kezelést a terhesség idejére.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

Nem figyeltek meg a járművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre gyakorolt hatást.

### **3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A DYNEPO-T?**

Az orvosa járatos a veseelégtelenség kezelésében és az eritropoetin alkalmazásában. Az első adagot orvosi felügyelet mellett kapja majd, mivel ritkán túlérzékenységi reakció is előfordulhat.

A Dynepo alkalmazása intravénásan (vénán keresztül adva) vagy szubkután (bőr alá adva) történhet. A hemodialízisben nem részesülő betegek – akiknél intravénás megoldás azonnal nem áll rendelkezésre – általában szubkután kapják az injekciót.

Szubkután alkalmazás esetén az egyes injekciókat felváltva más-más bőrterületre kell beadni.

Az Ön Dynepo adagját az orvosa határozza meg, és az Ön egyéni szükségletének megfelelően változtathat rajta.

Orvosának a 10 és 12 g/dl közötti céltartományban kell tartania az Ön hemoglobinszintjét. Egyes hemoglobinértékei alkalmanként ezen ajánlott célszint felett vagy alatt lehetnek. Hemoglobinszintje azonban soha nem lehet tartósan 12 g/dl felett. Szoros megfigyelés alatt fog állni azért, hogy anémiája tüneteinek megfelelő szabályzására a legkisebb Dynepo adagot kapja.

A Dynepo-t mindig pontosan orvosának utasításai szerint szedje! Amennyiben kérdései merülnének fel, konzultáljon orvosával vagy gyógyszerészével!

A szokott kezdő adag 50 NE/ttkg hetenként háromszor, ha intravénásan alkalmazzák, vagy 50 NE/ttkg hetenként kétszer, ha szubkután alkalmazzák.

Ezután az orvosa határozza majd meg a fenntartó adagot, amely ahhoz kell, hogy az Ön hemoglobinszintjét a céltartományon belül tartsák.

Az adag beadása és az anémia javulása között – főleg az új vörösvérsejtek képződéséhez szükséges idő miatt – mintegy 4 hét telhet el. Az orvosa havonta legfeljebb egyszer változtat majd az adagoláson. Az adag bármely változtatása után gyakran (hetenként) kell mennie vérvizsgálatra, amíg a hemoglobin szintje el nem éri a céltartományt. Utána is szabályos időközönként ellenőrzik majd a hemoglobin szintjét.

A Dynepo terápia általában tartós kezelést jelent.

#### **Ha az előírtnál több Dynepo-t alkalmazott**

A Dynepo igen széles adagolási tartományban adható. Ha véletlenül túl nagy adagot adott be magának, akkor szóljon az orvosának! Ellenőrző vérvizsgálatokra lehet szükség.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Dynepo-t**

Ne alkalmazzon dupla adagot az elfelejtett adag pótlására! Csak a következő adagját adja be, a szokásos időben.

#### **Ha idő alatt abbahagyja a Dynepo alkalmazását**

Ne függesse fel a Dynepo alkalmazását anélkül, hogy megbeszélte volna annak hatásait orvosával vagy gyógyszerészével.

#### **Ha önmagának adja be a Dynepo-t**

Orvosa dönthet úgy, hogy a legjobb, ha Ön saját magának adja be a Dynepo injekciót. Orvosa vagy ápolója megmutatja, hogyan kell beadnia magának az injekciót. Ne kísérelje meg beadni magának az injekciót, ha nem mutatták meg, hogyan kell.

A Dynepo önálló beadásához kérjük, olvassa el a beteg tájékoztató végén található utasításokat.

## **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Mint minden gyógyszernek, a Dynepo-nak is lehetnek mellékhatásai, bár ezek nem mindenkinél lépnek fel.

Ha a mellékhatások súlyosbodnának, vagy bármilyen mellékhatást tapasztal, amelyről nem esik szó ebben a tájékoztatóban, akkor értesítse az orvosát vagy a gyógyszerészét.

A Dynepo alkalmazása mellett megfigyelt mellékhatások (a betegek 1-10%-ánál):

- A vérnyomás emelkedése. Még a normális vérnyomású betegek esetében is előfordulhat a vérnyomás kifejezett emelkedése, a már fennálló magas vérnyomás pedig rosszabbodhat (lásd 2. Tudnivalók a Dynepo alkalmazása előtt).
- Ha dialízis kezelésben részesül, akkor a dializáló kanül eltömődését tapasztalhatja az anémia javulásakor (ahogy a vörösvérsejtszáma emelkedik). Sok esetben a véralvadást gátló gyógyszerek adagjának az emelésére van szükség, hogy megelőzzék az eltömődés kialakulását.
- Fejfájás.

Egyéb, kevésbé gyakran (a betegek 0,1-1%-ánál) előforduló mellékhatások: viszketés, fájdalom, az injekció beadásának helyén fellépő reakció (érzékenység, bevérzés), influenzaszerű tünetcsoport, hasmenés, hányinger.

Ritkán görcsrohamokról számoltak be (1000-ból kevesebb mint 1 betegnél).

A Dynepo a vérnek az összetételében is változásokat okozhat. Ilyen a vörösvérsejteken kívül a vérlemezkék számának az emelkedése.

A vér kémiai összetételében is bekövetkezhetnek változások, ide tartozik a kreatinin és a kálium szintjének az emelkedése.

## 5. HOGYAN KELL A DYNEPO-T TÁROLNI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ne használja fel a készítményt a dobozon olvasható, és a fecskendőn az „EXP” feliratot követően olvasható lejárati idő után. A lejárati idő a hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C). Az eredeti csomagolásban, fénytől védve tartandó. Nem fagyasztható.

A fel nem nyitott, előretöltött fecskendőket nem szükséges hűtőben tárolni, de tartsuk 25°C hőmérséklet alatt egyszeri alkalommal, legfeljebb 5 napig. Az 5 napos időtartamnak a fecskendő dobozán és a címkén, az ‘EXP’ felirat után feltüntetett lejárati időpont előtt véget kell érnie. Az 5 napon át 25°C hőmérséklet alatt történő tárolást követően az előretöltött fecskendőket el kell dobni.

Az oldat átlátszó, színtelen, vízszerű, és nincsenek benne látható részecskék. Nem szabad felhasználni, ha zavaros vagy látható részecskék vannak benne. A fecskendőt használat előtt nem szabad felrázni.

Az első, egyszeri használat után a fecskendőt el kell dobni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősséggé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

### Mit tartalmaz a Dynepo

- A készítmény hatóanyaga delta-epoetin, 0,5 ml oldat 1000 NE (Nemzetközi Egység) (2000 NE/ml), 0,5 ml oldat 1000 NE (2000 NE/ml), 0,5 ml oldat 2000 NE (4000 NE/ml), 0,3 ml oldat 3000 NE (10 000 NE/ml), 0,4 ml oldat 4000 NE (10000 NE/ml), 0,5 ml oldat 5000 NE (10 000 NE/ml), 0,3 ml oldat 6000 NE (20 000 NE/ml), 0,4 ml oldat 8000 NE (20 000 NE/ml), vagy 0,5 ml oldat 10 000 NE (20 000 NE/ml) delta-epoetint tartalmaz.
- A Dynepo egyéb összetevői: egybázisú nátrium-foszfát (monohidrát), kétbázisú nátrium-foszfát (heptahidrát), poliszorbát 20, nátrium-klorid és víz az injekció számára.

A Dynepo kevesebb, mint 1 millimól (23 mg) nátriumot tartalmaz, vagyis lényegében „nátriummentes”.

**Milyen a Dynepo külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Injekciós oldat előretöltött fecskendőben..

Az oldat adagolása:

- 1000 NE 0,5 ml-ben
- 2000 NE 0,5 ml-ben
- 3000 NE 0,3 ml-ben
- 4000 NE 0,4 ml-ben
- 5000 NE 0,5 ml-ben
- 6000 NE 0,3 ml-ben
- 8000 NE 0,4 ml-ben
- 10 000 NE 0,5 ml-ben

Az előretöltött fecskendők 6 db-os csomagolásban kaphatók.

A Dynepo átlátszó, színtelen és vízszerű oldat, delta-epoetint tartalmazó injekcióhoz.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

A Dynepo forgalomba hozatali engedélyének jogosultja: Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park Chineham, Basingstoke Hampshire RG24 8EP Egyesült Királyság.

Gyártó: Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117 SE-221 04 Lund, Svédország.

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

**България/Česká Republika/ Danmark/ Eesti/  
Ελλάδα/  
Ireland/ Ísland/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/  
Magyarország/ Malta/ Nederland/ Norge/  
Österreich/Polska/ România/Slovenija/  
Slovenská Republika/ Suomi/ Sverige/United  
Kingdom**

Shire Pharmaceuticals Ltd  
Hampshire International Business Park,  
Chineham, Basingstoke  
Hampshire, RG24 8EP,  
Великобритания/Velká  
Británie/Storbritannien/Ühendkuningriik/  
Ηνωμένο Βασίλειο/United Kingdom/Bretland/  
Lielbritānija/Jungtinė Karalystė/Egyesült  
Királyság/Verenigd Koninkrijk/  
Storbritannia/Wielka Brytania/Marea  
Britanie/Velika Britanija/Vel'ká  
Británia/Iso-Britannia/Storbritannien

Tel/Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh: +44 1256 894 894

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

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

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

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

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

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

#### **A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>.) található.

Tájékoztató arról, hogyan kell saját magának beadni az injekciót

Ez a rész arról tájékoztatja, hogyan adja be saját magának a Dynepo injekciót. Fontos annak betartása, hogy ne próbáljon injekciót beadni magának addig, amíg az orvosa vagy ápolója nem oktatotta ki erre. Az Ön védelme érdekében a Dynepo tűvédővel van ellátva. Orvosa vagy ápolója megmutatja, hogyan kell használni. Amennyiben nem biztos abban, hogyan adja be az injekciót, vagy bármilyen kérdése merülne fel, kérjük, forduljon segítségért orvosához vagy ápolójához!

#### Hogyan kell beadnom magamnak a Dynepo injekciót?

Hetente kétszer kell beadnia magának injekciót a bőr alatti szövetbe. Ezt más néven szubkután injekciónak nevezik. A kapott Dynepo-dózis az Ön testsúlyától, illetve attól függ, hogyan reagál a kezelésre. Az Ön orvosa vagy ápolója meg fogja mondani, hogy milyen mennyiségű Dynepo-ra van szüksége, és azt milyen gyakorisággal kell beadnia.

#### Szükséges eszközök

A szubkután injekció beadásához egy új, Dynepo injekciót tartalmazó előretöltött, tűvédővel rendelkező fecskendőre van szüksége.

#### Mit kell tennem, mielőtt szubkután Dynepo injekciót adok be magamnak?

1. Vegye ki az előretöltött Dynepo fecskendőt a hűtőszekrényből.
2. Ne rázza fel az előretöltött fecskendőt.
3. Ellenőrizze, hogy az injekció az orvos által előírt megfelelő dózist tartalmazza.
4. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén a lejárati időt (EXP:). Ne használja a fecskendőt, ha az aktuális dátum meghaladja a feltüntetett hónap utolsó napját.
5. Ellenőrizze, hogy néz ki a Dynepo. Az oldatnak tisztának kell lennie. Amennyiben zavaros vagy részecskék lennének láthatók benne, tilos felhasználnia!
6. A kényelmesebb beadás érdekében hagyja szobahőmérsékleten a fecskendőt mintegy 30 percig, hogy elérje annak hőmérsékletét, vagy néhány percig tartsa kézben az előretöltött fecskendőt. **Ne melegítse** semmilyen más módon a Dynepo-t (például mikrohullámú sütőben vagy forró vízben).
7. Ne távolítsa el a fecskendő fedelét addig, amíg nem kész az injekció beadására.
8. **Alaposan mossa meg a kezét.**

Az injekció beadásához válasszon egy kényelmes, jól megvilágított helyet, és tegye a Dynepo előretöltött fecskendőt oda, ahol könnyen eléri azt.

#### Hogyan készítem elő a Dynepo injekciót?

A Dynepo beadása előtt tegye a következőket:

1. Fogja meg a fecskendőt a készülék oldalán, és forgatás nélkül húzza le a tűről a műanyag fedelet és a gumi védőt. Egyenesen húzza. Ne érjen a tűhöz, és ne nyomja meg a fecskendőt.
2. Az előretöltött fecskendőben esetleg apró légbuborékot fedezhet fel. Az injekció beadása előtt nem kell eltávolítania a légbuborékot. Az oldat légbuborékkal történő beadása ártalmatlan.
3. Most már használhatja az előretöltött fecskendőt.

#### Hova kell beadnom az injekciót?

Az injekció beadásának legalkalmasabb területei a következők:

- A comb felső része; és
- a has, kivéve a köldök körüli részt.

Minden alkalommal más helyre adja be az injekciót, ezáltal nem válik érzékennyé egy adott terület. Ha más adja be az injekciót Önnek, akkor a felkarja hátsó részét is használhatja.

#### Hogyan kell beadnom az injekciót magamnak?

1. Tisztítsa meg a bőrt, majd fogja a hüvelyk- és a mutatóujja közé anélkül, hogy összenyomná.

2. Nyomja a tűt teljesen a bőrbe, ahogyan azt orvosa vagy ápolója mutatta.
3. Enyhé húzza ki a dugattyút, annak ellenőrzése érdekében, hogy nem sértett-e meg egy véredényt. Ha ezt követően vért lát a fecskendőben, húzza ki a tűt, és más helyen szúrja be ismét.
4. Lassan és egyenletesen nyomja be a dugattyút, miközben tartja a fecskendő hengerét, és mindvégig redőben fogva tartja a bőrét.
5. Győződjön meg róla, hogy csak azt a mennyiséget fecskendezi be, amit orvosa vagy ápolója előírt Önnek.
6. A folyadék befecskendezését követően húzza ki a tűt, és engedje el a bőrét.
7. Engedje el a dugattyút, hagyja, hogy a fecskendő felfelé mozduljon a készüléken belül, és a tűvédő teljesen befedje a tűt.
8. Minden fecskendőt csak egy injekcióra szabad használni.

#### Ne feledje!

Ha bármilyen problémája merülne fel, ne féljen segítséget és tanácsot kérni az orvosától vagy az ápolótól.

#### A használt fecskendők eldobása

A Dynepo fecskendő a használat utáni sérülések elkerülése érdekében tűvédővel van ellátva, így az eldobásnál nem szükséges különleges óvintézkedéseket tenni.