

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 1.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 1.000 UI in 0,5 ml (2.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta. Epoetina delta viene prodotta da cellule umane (HT-1080) mediante tecnologia di attivazione genica. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

Limpida, incolore e di apparenza acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dynepo è indicato nel trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (CRF) in pazienti adulti. Può essere usato sia in pazienti in dialisi che in pazienti non in dialisi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Dynepo deve essere iniziato da medici aventi esperienza nel trattamento dell'anemia associata a CRF.

Il dosaggio di Dynepo deve essere adattato individualmente per mantenere i livelli di emoglobina entro l'intervallo di riferimento di 10-12 g/dl.

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare in base all'età, sesso e carico complessivo della malattia: si rende pertanto necessaria una valutazione medica del decorso e delle condizioni cliniche del singolo paziente. Dynepo deve essere somministrato per via sottocutanea o per via endovenosa per aumentare l'emoglobina ad un valore non superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'uso sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità fra i pazienti, si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina al di sotto o al di sopra dei livelli desiderati. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante la gestione della dose, prendendo in considerazione un intervallo target da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12g/dl (7,5mmol/l). Livelli continuati di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) devono essere evitati; sotto vengono riportate le linee guida per un corretto aggiustamento della dose quando si osservano valori di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) (vedere Gestione della Dose, nel paragrafo seguente).

Aumenti dei livelli emoglobinici superiori a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di quattro settimane devono essere evitati. Nell'evenienza di una tale condizione, deve essere effettuato come indicato un appropriato aggiustamento della dose.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare che venga usata la dose più bassa approvata di Dynepo in modo da fornire un adeguato controllo dei sintomi di anemia.

Gestione della dose

La dose iniziale, per somministrazione endovenosa, è 50 UI/kg tre volte alla settimana.
Se somministrata per via sottocutanea la dose iniziale è 50 UI/kg due volte alla settimana.

Non è necessario usare eritropoietina durante i primi tre mesi dopo l'inizio della dialisi peritoneale poiché spesso durante questo periodo si verifica un incremento dell'emoglobina.

Prima di adattare la dose, si deve attendere per un periodo sufficiente a stabilire la responsività del paziente al dosaggio di Dynepo.

A causa del tempo richiesto per l'eritropoiesi, possono trascorrere circa 4 settimane tra l'aggiustamento di una dose (inizio, aumento, decremento o sospensione) e una variazione significativa dei valori di emoglobina. Di conseguenza, l'aggiustamento della dose non deve essere effettuato più di una volta al mese, se non indicato clinicamente.

La dose deve essere diminuita del 25 % – 50 % oppure il trattamento temporaneamente sospeso e quindi reintrodotta ad un dosaggio inferiore se:

- l'emoglobina raggiunge valori ≥ 12 g/dl oppure
- il tasso di aumento di emoglobina è > 2 g/dl in un periodo di 4 settimane.

La dose deve essere aumentata del 25 % – 50 % se:

- i livelli emoglobinici cadono al di sotto di < 10 g/dl e
- il tasso di aumento di emoglobina è inferiore a 0,7 g/dl in un periodo di 4 settimane.

Somministrazione

Dynepo può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea. È possibile optare per l'auto-somministrazione sottocutanea dopo opportuna istruzione del paziente da parte di un professionista medico.

La dose settimanale di Dynepo è inferiore nel caso della somministrazione sottocutanea.

Nel caso di iniezioni sottocutanee, l'ago deve essere inserito fino in fondo, perpendicolarmente in una piega di pelle afferrata tra il pollice e l'indice, mantenendo la pelle tra le dita per tutta la durata dell'iniezione.

Gettare la siringa dopo l'iniziale uso singolo.

Popolazioni speciali

Dynepo non è indicato per la gestione dell'anemia associata al cancro..

Nessun aggiustamento di dose è richiesto nei pazienti anziani.

I pazienti affetti da sindrome falciforme e insufficienza renale, dove possibile, devono essere mantenuti ad una concentrazione totale di emoglobina tra 7 e 9 g/dl.

L'esperienza in ambito pediatrico è limitata.

A causa di una limitata esperienza con il medicinale, non è stato possibile stabilire efficacia e sicurezza di Dynepo in pazienti con insufficienza epatica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti affetti da insufficienza renale cronica, il mantenimento della concentrazione di emoglobina non deve superare il limite superiore della concentrazione emoglobinica target consigliato al paragrafo 4.2.

In studi clinici, è stato osservato un rischio aumentato di decesso ed eventi cardiovascolari gravi quando sono stati somministrati agenti di stimolazione dell'eritropoiesi (ESA) allo scopo di raggiungere valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studi clinici controllati non hanno evidenziato vantaggi significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando la concentrazione emoglobinica viene aumentata oltre il livello necessario per controllare i sintomi dell'anemia e per evitare una trasfusione di sangue.

Ipertensione

La maggior parte dei pazienti con insufficienza renale cronica ha in corso una storia di ipertensione. I pazienti in trattamento con Dynepo possono manifestare aumento della pressione arteriosa o peggioramento della ipertensione esistente.

Pertanto, nei pazienti trattati con Dynepo, deve essere posta una attenzione particolare al frequente monitoraggio e controllo della pressione arteriosa.

La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata all'inizio e durante la terapia per evitare complicanze gravi come encefalopatia ipertensiva e complicanze correlate (crisi epilettiche, ictus).

Se dovessero presentarsi, queste reazioni richiedono l'immediata attenzione di un medico e cure mediche intensive. Si deve prestare particolare attenzione a mal di testa improvvisi, tipo emicrania, che possono costituirne un preavviso.

Aumenti della pressione arteriosa possono richiedere trattamento con antiipertensivi o aumenti di dosaggio in terapie antiipertensive pre-esistenti. Inoltre, si può considerare una riduzione della dose di Dynepo. Se i valori di pressione arteriosa rimangono elevati, può essere richiesta una sospensione temporanea della terapia con Dynepo.

Non appena l'ipertensione sarà tornata sotto controllo con una terapia più intensa, il trattamento con Dynepo deve essere ripreso ad un dosaggio ridotto.

Monitoraggio del ferro

Durante una terapia con Dynepo, si può sviluppare carenza di ferro, funzionale o assoluta. Questa rappresenta la causa più comune di risposta incompleta a una terapia con eritropoietina, pertanto, prima e durante la terapia con Dynepo, devono essere valutate le riserve di ferro del paziente, compresa la saturazione di transferrina e i valori di ferritina sierica.

La saturazione di transferrina deve essere almeno del 20% e il valore di ferritina almeno 100 ng/ml.

Se la saturazione di transferrina diminuisce sotto il 20%, o se la ferritina diminuisce sotto i 100 ng/ml si deve somministrare ferro. In linea teorica quasi tutti i pazienti richiederebbero ferro supplementare per aumentare o mantenere la saturazione di transferrina e la ferritina a livelli che possano supportare adeguatamente l'eritropoiesi stimolata da Dynepo.

Deve essere controllata l'anemia, incluso un consulto da un ematologo, nei pazienti resistenti alla epoetina o in quelli con una risposta non adeguata al trattamento con 20.000 UI/settimana.

Nel caso di un paziente con ferro nella norma e risposta inadeguata alla terapia con Dynepo si devono valutare e, se del caso, trattare una o più delle situazioni seguenti:

- Infezioni/Infiammazioni
- Perdita di sangue occulta
- Iperparatiroidismo/Osteite fibrosa cistica
- Intossicazione da alluminio
- Emoglobinopatie come talassemia o anemia a cellule falciformi
- Carenze vitaminiche per esempio acido folico o vit. B12
- Emolisi
- Manifestazioni maligne come mieloma multiplo e sindrome mielodisplasica
- Malnutrizione.

Monitoraggio dei parametri di laboratorio

Si raccomanda di effettuare regolarmente una conta completa del sangue e delle piastrine.

I valori di emoglobina devono essere determinati una volta alla settimana fino a che si stabilizzino nell'intervallo di riferimento e sia stata definita la dose di mantenimento.

Dopo ogni aggiustamento della dose, anche l'emoglobina deve essere monitorata una volta alla settimana, fino a stabilizzazione nell'intervallo di riferimento.

In seguito i livelli di emoglobina devono essere monitorati a intervalli regolari.

I parametri chimici nel siero, inclusi creatinina e potassio, devono essere monitorati regolarmente durante la terapia con Dynepo.

Altri

Sebbene non osservati con Dynepo, ma poiché si possono sviluppare reazioni anafilattiche con eritropoietina, si raccomanda che la prima dose sia somministrata con la supervisione di un medico.

L'impiego di Dynepo in pazienti nefrosclerotici non ancora in dialisi deve essere deciso caso per caso, dato che un potenziale aggravarsi dell'insufficienza renale non può essere attribuita con certezza.

Durante l'emodialisi, può accadere che i pazienti trattati con Dynepo richiedano un trattamento anticoagulante potenziato per evitare la formazione di trombi nella deviazione artero-venosa.

L'utilizzo improprio di epoetina da parte di soggetti sani, può condurre ad un eccessivo aumento di emoglobina ed ematocrito. Questo può manifestarsi in associazione a complicazioni cardiovascolari con pericolo di vita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

Non sono stati riportati casi di interazioni durante il trattamento con Dynepo nel corso di studi clinici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a trarre conclusioni in merito agli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Il possibile rischio per l'uomo non è noto. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di un apporto supplementare di ferro nella madre, in caso di uso in gravidanza.

Allattamento: non si conosce se Dynepo viene escreto nel latte materno. Poiché molti composti vengono escreti nel latte materno, cautela deve essere adottata quando si somministra Dynepo alle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dynepo non ha, o solo in modo trascurabile, influenza sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 10% dei pazienti potrà manifestare una reazione avversa al medicinale. Le più comuni sono ipertensione, trombosi relativa alla via di accesso e mal di testa. L'esperienza clinica con le epoetine suggerisce che il rischio di ipertensione e trombosi può essere ridotto mediante titolazione della dose in modo da mantenere i livelli di emoglobina fra 10 e 12 g/dl.

La frequenza di eventi avversi riportata durante il trattamento con Dynepo viene illustrata nella seguente tabella. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<u>Sistema organico</u>	<u>Comune</u> (>1/100, <1/10)	<u>Non comune</u> (>1/1,000, <1/100)	<u>Raro</u> (>1/10,000, <1/1000)
Alterazioni del sangue e dell'apparato linfatico:		Policitemia Trombocitosi	
Disturbi del sistema nervoso:	Mal di testa		Convulsioni
Disturbi vascolari:	Ipertensione		
Disturbi gastrointestinali:		Diarrea Nausea	
Alterazioni della pelle e del tessuto sottocutaneo:		Prurito	
Disturbi generali e condizioni del sito di iniezione:	Trombosi <i>relativa</i> alla via di accesso	Dolore Reazione nel sito di iniezione (es. dolore, emorragia) Sindrome influenzale	

È stato osservato un incremento dei parametri chimici del siero, inclusi creatinina e potassio (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non è stata determinata la massima dose di epoetina delta che può essere somministrata senza danno in dose singola o multipla.

Il trattamento può determinare policitemia se emoglobina ed ematocrito non sono monitorati con cura e la dose non viene adattata correttamente.

Se si supera l'intervallo di riferimento consigliato, il trattamento con epoetina delta deve essere temporaneamente sospeso fino al rientro dei valori di emoglobina/ematocrito entro l'intervallo di riferimento.

Epoetina delta può in seguito essere somministrata nuovamente a dosaggio inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Se si dovesse verificare policitemia grave, si possono utilizzare i metodi convenzionali per la riduzione dell'emoglobina (flebotomia).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antianemico, codice ATC: B03XA.

L'eritropoietina è una glicoproteina che stimola la formazione di eritrociti da precursori di cellule staminali. Agisce come fattore stimolante la mitosi e ormone di differenziazione.

L'efficacia biologica di eritropoietina è stata dimostrata dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea in vari modelli animali in vivo (ratti e cani). Dopo somministrazione di epoetina delta il numero di eritrociti, i valori di emoglobina e il numero di reticolociti aumentano così come il grado di incorporazione di ⁵⁹Fe.

Durante gli studi clinici non vi sono state indicazioni dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti l'epoetina delta nell'uomo sulla base delle risposte cliniche.

Quando la somministrazione viene interrotta, i parametri eritropoietici tornano ai valori basali in un periodo da 1 a 3 mesi. La somministrazione sottocutanea determina un quadro di stimolazione eritropoietica simile a quello della somministrazione endovenosa.

Pazienti affetti da tumore

Dynepo non è indicato nel trattamento dell'anemia associata a tumore.

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali.

In cinque grandi studi controllati sull'epoetina alfa, beta e darbepoetina alfa sono stati esaminati i valori di sopravvivenza e la progressione del tumore in un totale di 2833 pazienti: quattro di questi studi erano studi controllati in doppio cieco con placebo ed uno era uno studio in aperto. In due degli studi sono stati reclutati pazienti sotto trattamento chemioterapico. I valori della concentrazione emoglobinica target in due studi erano >13 g/dl; negli altri tre studi la concentrazione era di 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non vi era differenza alcuna fra i valori di sopravvivenza complessiva nei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante ed i controlli. Nei quattro studi controllati con placebo i rapporti di rischio per la sopravvivenza complessiva oscillavano fra 1,25 e 2,47 in favore del gruppo di controllo. Questi studi hanno evidenziato un costante eccesso statisticamente significativo di mortalità non spiegabile in pazienti affetti da anemia associata a varie forme tumorali comuni a cui era stata somministrata eritropoietina umana rispetto ai controlli. Non è stato possibile spiegare adeguatamente il risultato complessivo dei valori di sopravvivenza negli studi clinici in base alle differenze di incidenza di trombosi e complicanze correlate emerse fra i pazienti che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante e quelli appartenenti al gruppo di controllo.

È stata inoltre condotta una revisione sistematica in oltre 9000 pazienti affetti da cancro partecipanti in 57 studi clinici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza complessivi ha prodotto una stima dell'*hazard ratio* di 1,08 in favore dei controlli (95% CI: 0,99, 1,18; 42 studi e 8167 pazienti). Un aumentato rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 studi clinici e 6769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante. Esistono pertanto prove coerenti che suggeriscono un possibile danno per pazienti affetti da tumore trattati con eritropoietina umana ricombinante. La portata di questi esiti sulla somministrazione di eritropoietina umana ricombinante in pazienti con tumore, trattati con chemioterapia, per raggiungere concentrazioni emoglobiniche inferiori a 13 g/dl, non è chiara perché nella revisione dei dati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche. Non sono state studiate la sopravvivenza e la progressione del tumore in pazienti con forme tumorali, trattati con Dynepo per anemia associata ad insufficienza renale cronica. Il grado di estensione con cui gli esiti osservati negli studi clinici discussi sopra possa applicarsi a questa popolazione di pazienti non è chiaro, considerando in particolare che i dosaggi somministrati nell'indicazione renale sono inferiori rispetto a quelli dell'indicazione di tumore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'eritropoietina, dopo somministrazione di epoetina delta, è stata studiata sia in volontari sani che in pazienti con insufficienza renale cronica.

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione uguaglia il volume ematico totale e i range vanno da 0,063 a 0,097 l/kg. L'emivita di eliminazione varia da 4,7 a 13,2 ore nei pazienti. L'emivita è approssimativamente del 50% più breve nei soggetti sani.

Concentrazioni misurabili di eritropoietina sono mantenute nel siero per almeno 24 h dopo la somministrazione di dosi variabili da 50 UI/kg a 300 UI/kg. L'esposizione all'eritropoietina dopo somministrazione di epoetina delta aumenta proporzionalmente in pazienti che ricevono dosi endovenose da 50 UI/kg a 300 UI/kg. Non è stato osservato accumulo di epoetina delta dopo somministrazioni ripetute tre volte a settimana per via endovenosa.

Il picco di concentrazione sierica per epoetina delta, somministrata sottocute, si ottiene tra le 8 e le 36 ore successive alla somministrazione. L'emivita di epoetina delta somministrata sottocute è prolungata se confrontata alla somministrazione endovenosa e varia tra le 27 e le 33 ore nei pazienti.

La biodisponibilità dell'epoetina delta somministrata sottocute varia tra il 26 e il 36%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su animali condotti sia con Dynepo che epoetina alfa in femmine gravide di ratto e coniglio non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, ma indicano effetti reversibili, correlati alla classe, sulla crescita e sull'ematopoiesi della prole.

Gli effetti in studi non clinici si osservavano solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione umana massima, conseguentemente sono di scarsa rilevanza per l'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Polisorbato 20

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerle al riparo dalla luce.

Le siringhe pre-riempite non aperte possono essere conservate fuori dal frigorifero, ma a temperatura inferiore a 25°C, per un singolo periodo massimo di 5 giorni. La data di scadenza modificata per la conservazione a temperatura inferiore a 25°C non deve superare la data di scadenza indicata ai sensi del periodo di validità di 24 mesi. Dopo 5 giorni di conservazione a temperatura inferiore a 25°C le siringhe pre-riempite devono essere eliminate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutile, ago in acciaio inox calibro 27 con cappuccio per l'ago in gomma naturale rigida e polistirene, pistone in polistirene e una protezione per l'ago.

Sono disponibili confezioni da 6 siringhe pre-riempite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Nella somministrazione sottocutanea, il sito di iniezione deve essere variato di volta in volta.

Ispezionare la siringa pre-riempita prima dell'uso. Usarla esclusivamente se la soluzione si presenta limpida, incolore e priva di particelle solide visibili, e inoltre se ha una consistenza acquosa.

Non agitare la siringa. Agitandola vigorosamente in modo prolungato si rischia di denaturare il principio attivo.

La siringa è pre-assemblata ed è dotata di una protezione per l'ago, per prevenire lesioni a causa dello stesso. Ciò non pregiudica il normale uso della siringa, che può essere ruotata all'interno del dispositivo. Somministrare il volume necessario. Quando l'iniezione è stata somministrata la protezione dell'ago ricopre quest'ultimo quando viene rilasciato lo stantuffo. Lasciar risalire la siringa in modo che l'ago sia completamente protetto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 18 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 2.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 2.000 UI in 0,5 ml (4.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta. Epoetina delta viene prodotta da cellule umane (HT-1080) mediante tecnologia di attivazione genica. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

Limpida, incolore e di apparenza acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dynepo è indicato nel trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (CRF) in pazienti adulti. Può essere usato sia in pazienti in dialisi che in pazienti non in dialisi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Dynepo deve essere iniziato da medici aventi esperienza nel trattamento dell'anemia associata a CRF.

Il dosaggio di Dynepo deve essere adattato individualmente per mantenere i livelli di emoglobina entro l'intervallo di riferimento di 10-12 g/dl.

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare in base all'età, sesso e carico complessivo della malattia: si rende pertanto necessaria una valutazione medica del decorso e delle condizioni cliniche del singolo paziente. Dynepo deve essere somministrato per via sottocutanea o per via endovenosa per aumentare l'emoglobina ad un valore non superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'uso sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità fra i pazienti, si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina al di sotto o al di sopra dei livelli desiderati. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante la gestione della dose, prendendo in considerazione un intervallo target da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12g/dl (7,5mmol/l). Livelli continuati di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) devono essere evitati; sotto vengono riportate le linee guida per un corretto aggiustamento della dose quando si osservano valori di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) (vedere Gestione della Dose, nel paragrafo seguente).

Aumenti dei livelli emoglobinici superiori a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di quattro settimane devono essere evitati. Nell'evenienza di una tale condizione, deve essere effettuato come indicato un appropriato aggiustamento della dose.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare che venga usata la dose più bassa approvata di Dynepo in modo da fornire un adeguato controllo dei sintomi di anemia.

Gestione della dose

La dose iniziale, per somministrazione endovenosa, è 50 UI/kg tre volte alla settimana.
Se somministrata per via sottocutanea la dose iniziale è 50 UI/kg due volte alla settimana.

Non è necessario usare eritropoietina durante i primi tre mesi dopo l'inizio della dialisi peritoneale poiché spesso durante questo periodo si verifica un incremento dell'emoglobina.

Prima di adattare la dose, si deve attendere per un periodo sufficiente a stabilire la responsività del paziente al dosaggio di Dynepo.

A causa del tempo richiesto per l'eritropoiesi, possono trascorrere circa 4 settimane tra l'aggiustamento di una dose (inizio, aumento, decremento o sospensione) e una variazione significativa dei valori di emoglobina. Di conseguenza, l'aggiustamento della dose non deve essere effettuato più di una volta al mese, se non indicato clinicamente.

La dose deve essere diminuita del 25 % – 50 % oppure il trattamento temporaneamente sospeso e quindi reintrodotta ad un dosaggio inferiore se:

- l'emoglobina raggiunge valori ≥ 12 g/dl oppure
- il tasso di aumento di emoglobina è > 2 g/dl in un periodo di 4 settimane.

La dose deve essere aumentata del 25 % – 50 % se:

- i livelli emoglobinici cadono al di sotto di < 10 g/dl e
- il tasso di aumento di emoglobina è inferiore a 0,7 g/dl in un periodo di 4 settimane.

Somministrazione

Dynepo può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea. È possibile optare per l'auto-somministrazione sottocutanea dopo opportuna istruzione del paziente da parte di un professionista medico.

La dose settimanale di Dynepo è inferiore nel caso della somministrazione sottocutanea.

Nel caso di iniezioni sottocutanee, l'ago deve essere inserito fino in fondo, perpendicolarmente in una piega di pelle afferrata tra il pollice e l'indice, mantenendo la pelle tra le dita per tutta la durata dell'iniezione.

Gettare la siringa dopo l'iniziale uso singolo.

Popolazioni speciali

Dynepo non è indicato per la gestione dell'anemia associata al cancro..

Nessun aggiustamento di dose è richiesto nei pazienti anziani.

I pazienti affetti da sindrome falciforme e insufficienza renale, dove possibile, devono essere mantenuti ad una concentrazione totale di emoglobina tra 7 e 9 g/dl.

L'esperienza in ambito pediatrico è limitata.

A causa di una limitata esperienza con il medicinale, non è stato possibile stabilire efficacia e sicurezza di Dynepo in pazienti con insufficienza epatica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti affetti da insufficienza renale cronica, il mantenimento della concentrazione di emoglobina non deve superare il limite superiore della concentrazione emoglobinica target consigliato al paragrafo 4.2.

In studi clinici, è stato osservato un rischio aumentato di decesso ed eventi cardiovascolari gravi quando sono stati somministrati agenti di stimolazione dell'eritropoiesi (ESA) allo scopo di raggiungere valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studi clinici controllati non hanno evidenziato vantaggi significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando la concentrazione emoglobinica viene aumentata oltre il livello necessario per controllare i sintomi dell'anemia e per evitare una trasfusione di sangue.

Ipertensione

La maggior parte dei pazienti con insufficienza renale cronica ha in corso una storia di ipertensione. I pazienti in trattamento con Dynepo possono manifestare aumento della pressione arteriosa o peggioramento della ipertensione esistente.

Pertanto, nei pazienti trattati con Dynepo, deve essere posta una attenzione particolare al frequente monitoraggio e controllo della pressione arteriosa.

La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata all'inizio e durante la terapia per evitare complicanze gravi come encefalopatia ipertensiva e complicanze correlate (crisi epilettiche, ictus).

Se dovessero presentarsi, queste reazioni richiedono l'immediata attenzione di un medico e cure mediche intensive. Si deve prestare particolare attenzione a mal di testa improvvisi, tipo emicrania, che possono costituire un preavviso.

Aumenti della pressione arteriosa possono richiedere trattamento con antiipertensivi o aumenti di dosaggio in terapie antiipertensive pre-esistenti. Inoltre, si può considerare una riduzione della dose di Dynepo. Se i valori di pressione arteriosa rimangono elevati, può essere richiesta una sospensione temporanea della terapia con Dynepo.

Non appena l'ipertensione sarà tornata sotto controllo con una terapia più intensa, il trattamento con Dynepo deve essere ripreso ad un dosaggio ridotto.

Monitoraggio del ferro

Durante una terapia con Dynepo, si può sviluppare carenza di ferro, funzionale o assoluta. Questa rappresenta la causa più comune di risposta incompleta a una terapia con eritropoietina, pertanto, prima e durante la terapia con Dynepo, devono essere valutate le riserve di ferro del paziente, compresa la saturazione di transferrina e i valori di ferritina sierica.

La saturazione di transferrina deve essere almeno del 20% e il valore di ferritina almeno 100 ng/ml.

Se la saturazione di transferrina diminuisce sotto il 20%, o se la ferritina diminuisce sotto i 100 ng/ml si deve somministrare ferro. In linea teorica quasi tutti i pazienti richiederebbero ferro supplementare per aumentare o mantenere la saturazione di transferrina e la ferritina a livelli che possano supportare adeguatamente l'eritropoiesi stimolata da Dynepo.

Deve essere controllata l'anemia, incluso un consulto da un ematologo, nei pazienti resistenti alla epoetina o in quelli con una risposta non adeguata al trattamento con 20.000 UI/settimana.

Nel caso di un paziente con ferro nella norma e risposta inadeguata alla terapia con Dynepo si devono valutare e, se del caso, trattare una o più delle situazioni seguenti:

- Infezioni/Infiammazioni
- Perdita di sangue occulta
- Iperparatiroidismo/Osteite fibrosa cistica
- Intossicazione da alluminio
- Emoglobinopatie come talassemia o anemia a cellule falciformi
- Carenze vitaminiche per esempio acido folico o vit. B12
- Emolisi
- Manifestazioni maligne come mieloma multiplo e sindrome mielodisplastica
- Malnutrizione.

Monitoraggio dei parametri di laboratorio

Si raccomanda di effettuare regolarmente una conta completa del sangue e delle piastrine.

I valori di emoglobina devono essere determinati una volta alla settimana fino a che si stabilizzino nell'intervallo di riferimento e sia stata definita la dose di mantenimento.

Dopo ogni aggiustamento della dose, anche l'emoglobina deve essere monitorata una volta alla settimana, fino a stabilizzazione nell'intervallo di riferimento.

In seguito i livelli di emoglobina devono essere monitorati a intervalli regolari.

I parametri chimici nel siero, inclusi creatinina e potassio, devono essere monitorati regolarmente durante la terapia con Dynepo.

Altri

Sebbene non osservati con Dynepo, ma poiché si possono sviluppare reazioni anafilattiche con eritropoietina, si raccomanda che la prima dose sia somministrata con la supervisione di un medico.

L'impiego di Dynepo in pazienti nefrosclerotici non ancora in dialisi deve essere deciso caso per caso, dato che un potenziale aggravarsi dell'insufficienza renale non può essere attribuita con certezza.

Durante l'emodialisi, può accadere che i pazienti trattati con Dynepo richiedano un trattamento anticoagulante potenziato per evitare la formazione di trombi nella deviazione artero-venosa.

L'utilizzo improprio di epoetina da parte di soggetti sani, può condurre ad un eccessivo aumento di emoglobina ed ematocrito. Questo può manifestarsi in associazione a complicazioni cardiovascolari con pericolo di vita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

Non sono stati riportati casi di interazioni durante il trattamento con Dynepo nel corso di studi clinici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a trarre conclusioni in merito agli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Il possibile rischio per l'uomo non è noto. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di un apporto supplementare di ferro nella madre, in caso di uso in gravidanza.

Allattamento: non si conosce se Dynepo viene escreto nel latte materno. Poiché molti composti vengono escreti nel latte materno, cautela deve essere adottata quando si somministra Dynepo alle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dynepo non ha, o solo in modo trascurabile, influenza sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 10% dei pazienti potrà manifestare una reazione avversa al medicinale. Le più comuni sono ipertensione, trombosi relativa alla via di accesso e mal di testa. L'esperienza clinica con le epoetine suggerisce che il rischio di ipertensione e trombosi può essere ridotto mediante titolazione della dose in modo da mantenere i livelli di emoglobina fra 10 e 12 g/dl.

La frequenza di eventi avversi riportata durante il trattamento con Dynepo viene illustrata nella seguente tabella. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<u>Sistema organico</u>	<u>Comune</u> (>1/100, <1/10)	<u>Non comune</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Raro</u> (>1/10.000, <1/1000)
Alterazioni del sangue e dell'apparato linfatico:		Policitemia Trombocitosi	
Disturbi del sistema nervoso:	Mal di testa		Convulsioni
Disturbi vascolari:	Ipertensione		
Disturbi gastrointestinali:		Diarrea Nausea	
Alterazioni della pelle e del tessuto sottocutaneo:		Prurito	
Disturbi generali e condizioni del sito di iniezione:	Trombosi relativa alla via di accesso	Dolore Reazione nel sito di iniezione (es. dolore, emorragia) Sindrome influenzale	

È stato osservato un incremento dei parametri chimici del siero, inclusi creatinina e potassio (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non è stata determinata la massima dose di epoetina delta che può essere somministrata senza danno in dose singola o multipla.

Il trattamento può determinare policitemia se emoglobina ed ematocrito non sono monitorati con cura e la dose non viene adattata correttamente.

Se si supera l'intervallo di riferimento consigliato, il trattamento con epoetina delta deve essere temporaneamente sospeso fino al rientro dei valori di emoglobina/ematocrito entro l'intervallo di riferimento.

Epoetina delta può in seguito essere somministrata nuovamente a dosaggio inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Se si dovesse verificare policitemia grave, si possono utilizzare i metodi convenzionali per la riduzione dell'emoglobina (flebotomia).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antianemico, codice ATC: B03XA.

L'eritropoietina è una glicoproteina che stimola la formazione di eritrociti da precursori di cellule staminali. Agisce come fattore stimolante la mitosi e ormone di differenziazione.

L'efficacia biologica di eritropoietina è stata dimostrata dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea in vari modelli animali in vivo (ratti e cani). Dopo somministrazione di epoetina delta il numero di eritrociti, i valori di emoglobina e il numero di reticolociti aumentano così come il grado di incorporazione di ⁵⁹Fe.

Durante gli studi clinici non vi sono state indicazioni dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti l'epoetina delta nell'uomo sulla base delle risposte cliniche.

Quando la somministrazione viene interrotta, i parametri eritropoietici tornano ai valori basali in un periodo da 1 a 3 mesi. La somministrazione sottocutanea determina un quadro di stimolazione eritropoietica simile a quello della somministrazione endovenosa.

Pazienti affetti da tumore

Dynepo non è indicato nel trattamento dell'anemia associata a tumore.

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali.

In cinque grandi studi controllati sull'epoetina alfa, beta e darbepoetina alfa sono stati esaminati i valori di sopravvivenza e la progressione del tumore in un totale di 2833 pazienti: quattro di questi studi erano studi controllati in doppio cieco con placebo ed uno era uno studio in aperto. In due degli studi sono stati reclutati pazienti sotto trattamento chemioterapico. I valori della concentrazione emoglobinica target in due studi erano >13 g/dl; negli altri tre studi la concentrazione era di 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non vi era differenza alcuna fra i valori di sopravvivenza complessiva nei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante ed i controlli. Nei quattro studi controllati con placebo i rapporti di rischio per la sopravvivenza complessiva oscillavano fra 1,25 e 2,47 in favore del gruppo di controllo. Questi studi hanno evidenziato un costante eccesso statisticamente significativo di mortalità non spiegabile in pazienti affetti da anemia associata a varie forme tumorali comuni a cui era stata somministrata eritropoietina umana rispetto ai controlli. Non è stato possibile spiegare adeguatamente il risultato complessivo dei valori di sopravvivenza negli studi clinici in base alle differenze di incidenza di trombosi e complicanze correlate emerse fra i pazienti che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante e quelli appartenenti al gruppo di controllo.

È stata inoltre condotta una revisione sistematica in oltre 9000 pazienti affetti da cancro partecipanti in 57 studi clinici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza complessivi ha prodotto una stima dell'*hazard ratio* di 1,08 in favore dei controlli (95% CI: 0,99, 1,18; 42 studi e 8167 pazienti). Un aumentato rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 studi clinici e 6769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante. Esistono pertanto prove coerenti che suggeriscono un possibile danno per pazienti affetti da tumore trattati con eritropoietina umana ricombinante. La portata di questi esiti sulla somministrazione di eritropoietina umana ricombinante in pazienti con tumore, trattati con chemioterapia, per raggiungere concentrazioni emoglobiniche inferiori a 13 g/dl, non è chiara perché nella revisione dei dati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche. Non sono state studiate la sopravvivenza e la progressione del tumore in pazienti con forme tumorali, trattati con Dynepo per anemia associata ad insufficienza renale cronica. Il grado di estensione con cui gli esiti osservati negli studi clinici discussi sopra possa applicarsi a questa popolazione di pazienti non è chiaro, considerando in particolare che i dosaggi somministrati nell'indicazione renale sono inferiori rispetto a quelli dell'indicazione di tumore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'eritropoietina, dopo somministrazione di epoetina delta, è stata studiata sia in volontari sani che in pazienti con insufficienza renale cronica.

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione uguaglia il volume ematico totale e i range vanno da 0,063 a 0,097 l/kg. L'emivita di eliminazione varia da 4,7 a 13,2 ore nei pazienti. L'emivita è approssimativamente del 50% più breve nei soggetti sani.

Concentrazioni misurabili di eritropoietina sono mantenute nel siero per almeno 24 h dopo la somministrazione di dosi variabili da 50 UI/kg a 300 UI/kg. L'esposizione all'eritropoietina dopo somministrazione di epoetina delta aumenta proporzionalmente in pazienti che ricevono dosi endovenose da 50 UI/kg a 300 UI/kg. Non è stato osservato accumulo di epoetina delta dopo somministrazioni ripetute tre volte a settimana per via endovenosa.

Il picco di concentrazione sierica per epoetina delta, somministrata sottocute, si ottiene tra le 8 e le 36 ore successive alla somministrazione. L'emivita di epoetina delta somministrata sottocute è prolungata se confrontata alla somministrazione endovenosa e varia tra le 27 e le 33 ore nei pazienti.

La biodisponibilità dell'epoetina delta somministrata sottocute varia tra il 26 e il 36%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su animali condotti sia con Dynepo che epoetina alfa in femmine gravide di ratto e coniglio non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, ma indicano effetti reversibili, correlati alla classe, sulla crescita e sull'ematopoiesi della prole.

Gli effetti in studi non clinici si osservavano solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione umana massima, conseguentemente sono di scarsa rilevanza per l'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Polisorbato 20

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerle al riparo dalla luce.

Le siringhe pre-riempite non aperte possono essere conservate fuori dal frigorifero, ma a temperatura inferiore a 25°C, per un singolo periodo massimo di 5 giorni. La data di scadenza modificata per la conservazione a temperatura inferiore a 25°C non deve superare la data di scadenza indicata ai sensi del periodo di validità di 24 mesi. Dopo 5 giorni di conservazione a temperatura inferiore a 25°C le siringhe pre-riempite devono essere eliminate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutile, ago in acciaio inox calibro 27 con cappuccio per l'ago in gomma naturale rigida e polistirene, pistone in polistirene e una protezione per l'ago.

Sono disponibili confezioni da 6 siringhe pre-riempite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Nella somministrazione sottocutanea, il sito di iniezione deve essere variato di volta in volta.

Ispezionare la siringa pre-riempita prima dell'uso. Usarla esclusivamente se la soluzione si presenta limpida, incolore e priva di particelle solide visibili, e inoltre se ha una consistenza acquosa.

Non agitare la siringa. Agitandola vigorosamente in modo prolungato si rischia di denaturare il principio attivo.

La siringa è pre-assemblata ed è dotata di una protezione per l'ago, per prevenire lesioni a causa dello stesso. Ciò non pregiudica il normale uso della siringa, che può essere ruotata all'interno del dispositivo. Somministrare il volume necessario. Quando l'iniezione è stata somministrata la protezione dell'ago ricopre quest'ultimo quando viene rilasciato lo stantuffo. Lasciar risalire la siringa in modo che l'ago sia completamente protetto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 18 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 3.000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 3.000 UI in 0,3 ml (10.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta. Epoetina delta viene prodotta da cellule umane (HT-1080) mediante tecnologia di attivazione genica. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

Limpida, incolore e di apparenza acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dynepo è indicato nel trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (CRF) in pazienti adulti. Può essere usato sia in pazienti in dialisi che in pazienti non in dialisi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Dynepo deve essere iniziato da medici aventi esperienza nel trattamento dell'anemia associata a CRF.

Il dosaggio di Dynepo deve essere adattato individualmente per mantenere i livelli di emoglobina entro l'intervallo di riferimento di 10-12 g/dl.

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare in base all'età, sesso e carico complessivo della malattia: si rende pertanto necessaria una valutazione medica del decorso e delle condizioni cliniche del singolo paziente. Dynepo deve essere somministrato per via sottocutanea o per via endovenosa per aumentare l'emoglobina ad un valore non superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'uso sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità fra i pazienti, si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina al di sotto o al di sopra dei livelli desiderati. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante la gestione della dose, prendendo in considerazione un intervallo target da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12g/dl (7,5mmol/l). Livelli continuati di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) devono essere evitati; sotto vengono riportate le linee guida per un corretto aggiustamento della dose quando si osservano valori di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) (vedere Gestione della Dose, nel paragrafo seguente).

Aumenti dei livelli emoglobinici superiori a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di quattro settimane devono essere evitati. Nell'evenienza di una tale condizione, deve essere effettuato come indicato un appropriato aggiustamento della dose.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare che venga usata la dose più bassa approvata di Dynepo in modo da fornire un adeguato controllo dei sintomi di anemia.

Gestione della dose

La dose iniziale, per somministrazione endovenosa, è 50 UI/kg tre volte alla settimana.
Se somministrata per via sottocutanea la dose iniziale è 50 UI/kg due volte alla settimana.

Non è necessario usare eritropoietina durante i primi tre mesi dopo l'inizio della dialisi peritoneale poiché spesso durante questo periodo si verifica un incremento dell'emoglobina.

Prima di adattare la dose, si deve attendere per un periodo sufficiente a stabilire la responsività del paziente al dosaggio di Dynepo.

A causa del tempo richiesto per l'eritropoiesi, possono trascorrere circa 4 settimane tra l'aggiustamento di una dose (inizio, aumento, decremento o sospensione) e una variazione significativa dei valori di emoglobina. Di conseguenza, l'aggiustamento della dose non deve essere effettuato più di una volta al mese, se non indicato clinicamente.

La dose deve essere diminuita del 25 % – 50 % oppure il trattamento temporaneamente sospeso e quindi reintrodotta ad un dosaggio inferiore se:

- l'emoglobina raggiunge valori ≥ 12 g/dl oppure
- il tasso di aumento di emoglobina è > 2 g/dl in un periodo di 4 settimane.

La dose deve essere aumentata del 25 % – 50 % se:

- i livelli emoglobinici cadono al di sotto di < 10 g/dl e
- il tasso di aumento di emoglobina è inferiore a 0,7 g/dl in un periodo di 4 settimane.

Somministrazione

Dynepo può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea. È possibile optare per l'auto-somministrazione sottocutanea dopo opportuna istruzione del paziente da parte di un professionista medico.

La dose settimanale di Dynepo è inferiore nel caso della somministrazione sottocutanea.

Nel caso di iniezioni sottocutanee, l'ago deve essere inserito fino in fondo, perpendicolarmente in una piega di pelle afferrata tra il pollice e l'indice, mantenendo la pelle tra le dita per tutta la durata dell'iniezione.

Gettare la siringa dopo l'iniziale uso singolo.

Popolazioni speciali

Dynepo non è indicato per la gestione dell'anemia associata al cancro..

Nessun aggiustamento di dose è richiesto nei pazienti anziani.

I pazienti affetti da sindrome falciforme e insufficienza renale, dove possibile, devono essere mantenuti ad una concentrazione totale di emoglobina tra 7 e 9 g/dl.

L'esperienza in ambito pediatrico è limitata.

A causa di una limitata esperienza con il medicinale, non è stato possibile stabilire efficacia e sicurezza di Dynepo in pazienti con insufficienza epatica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti affetti da insufficienza renale cronica, il mantenimento della concentrazione di emoglobina non deve superare il limite superiore della concentrazione emoglobinica target consigliato al paragrafo 4.2.

In studi clinici, è stato osservato un rischio aumentato di decesso ed eventi cardiovascolari gravi quando sono stati somministrati agenti di stimolazione dell'eritropoiesi (ESA) allo scopo di raggiungere valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studi clinici controllati non hanno evidenziato vantaggi significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando la concentrazione emoglobinica viene aumentata oltre il livello necessario per controllare i sintomi dell'anemia e per evitare una trasfusione di sangue.

Ipertensione

La maggior parte dei pazienti con insufficienza renale cronica ha in corso una storia di ipertensione. I pazienti in trattamento con Dynepo possono manifestare aumento della pressione arteriosa o peggioramento della ipertensione esistente.

Pertanto, nei pazienti trattati con Dynepo, deve essere posta una attenzione particolare al frequente monitoraggio e controllo della pressione arteriosa.

La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata all'inizio e durante la terapia per evitare complicanze gravi come encefalopatia ipertensiva e complicanze correlate (crisi epilettiche, ictus).

Se dovessero presentarsi, queste reazioni richiedono l'immediata attenzione di un medico e cure mediche intensive. Si deve prestare particolare attenzione a mal di testa improvvisi, tipo emicrania, che possono costituire un preavviso.

Aumenti della pressione arteriosa possono richiedere trattamento con antiipertensivi o aumenti di dosaggio in terapie antiipertensive pre-esistenti. Inoltre, si può considerare una riduzione della dose di Dynepo. Se i valori di pressione arteriosa rimangono elevati, può essere richiesta una sospensione temporanea della terapia con Dynepo.

Non appena l'ipertensione sarà tornata sotto controllo con una terapia più intensa, il trattamento con Dynepo deve essere ripreso ad un dosaggio ridotto.

Monitoraggio del ferro

Durante una terapia con Dynepo, si può sviluppare carenza di ferro, funzionale o assoluta. Questa rappresenta la causa più comune di risposta incompleta a una terapia con eritropoietina, pertanto, prima e durante la terapia con Dynepo, devono essere valutate le riserve di ferro del paziente, compresa la saturazione di transferrina e i valori di ferritina sierica.

La saturazione di transferrina deve essere almeno del 20% e il valore di ferritina almeno 100 ng/ml.

Se la saturazione di transferrina diminuisce sotto il 20%, o se la ferritina diminuisce sotto i 100 ng/ml si deve somministrare ferro. In linea teorica quasi tutti i pazienti richiederebbero ferro supplementare per aumentare o mantenere la saturazione di transferrina e la ferritina a livelli che possano supportare adeguatamente l'eritropoiesi stimolata da Dynepo.

Deve essere controllata l'anemia, incluso un consulto da un ematologo, nei pazienti resistenti alla epoetina o in quelli con una risposta non adeguata al trattamento con 20.000 UI/settimana.

Nel caso di un paziente con ferro nella norma e risposta inadeguata alla terapia con Dynepo si devono valutare e, se del caso, trattare una o più delle situazioni seguenti:

- Infezioni/Infiammazioni
- Perdita di sangue occulta
- Iperparatiroidismo/Osteite fibrosa cistica
- Intossicazione da alluminio
- Emoglobinopatie come talassemia o anemia a cellule falciformi
- Carenze vitaminiche per esempio acido folico o vit. B12
- Emolisi
- Manifestazioni maligne come mieloma multiplo e sindrome mielodisplasica
- Malnutrizione.

Monitoraggio dei parametri di laboratorio

Si raccomanda di effettuare regolarmente una conta completa del sangue e delle piastrine.

I valori di emoglobina devono essere determinati una volta alla settimana fino a che si stabilizzino nell'intervallo di riferimento e sia stata definita la dose di mantenimento.

Dopo ogni aggiustamento della dose, anche l'emoglobina deve essere monitorata una volta alla settimana, fino a stabilizzazione nell'intervallo di riferimento.

In seguito i livelli di emoglobina devono essere monitorati a intervalli regolari.

I parametri chimici nel siero, inclusi creatinina e potassio, devono essere monitorati regolarmente durante la terapia con Dynepo.

Altri

Sebbene non osservati con Dynepo, ma poiché si possono sviluppare reazioni anafilattiche con eritropoietina, si raccomanda che la prima dose sia somministrata con la supervisione di un medico.

L'impiego di Dynepo in pazienti nefrosclerotici non ancora in dialisi deve essere deciso caso per caso, dato che un potenziale aggravarsi dell'insufficienza renale non può essere attribuita con certezza.

Durante l'emodialisi, può accadere che i pazienti trattati con Dynepo richiedano un trattamento anticoagulante potenziato per evitare la formazione di trombi nella deviazione artero-venosa.

L'utilizzo improprio di epoetina da parte di soggetti sani, può condurre ad un eccessivo aumento di emoglobina ed ematocrito. Questo può manifestarsi in associazione a complicazioni cardiovascolari con pericolo di vita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

Non sono stati riportati casi di interazioni durante il trattamento con Dynepo nel corso di studi clinici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a trarre conclusioni in merito agli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Il possibile rischio per l'uomo non è noto. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di un apporto supplementare di ferro nella madre, in caso di uso in gravidanza.

Allattamento: non si conosce se Dynepo viene escreto nel latte materno. Poiché molti composti vengono escreti nel latte materno, cautela deve essere adottata quando si somministra Dynepo alle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dynepo non ha, o solo in modo trascurabile, influenza sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 10% dei pazienti potrà manifestare una reazione avversa al medicinale. Le più comuni sono ipertensione, trombosi relativa alla via di accesso e mal di testa. L'esperienza clinica con le epoetine suggerisce che il rischio di ipertensione e trombosi può essere ridotto mediante titolazione della dose in modo da mantenere i livelli di emoglobina fra 10 e 12 g/dl.

La frequenza di eventi avversi riportata durante il trattamento con Dynepo viene illustrata nella seguente tabella. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<u>Sistema organico</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Raro</u>
-------------------------	---------------	-------------------	-------------

	(>1/100, <1/10)	(>1/1.000, <1/100)	(>1/10.000, <1/1000)
Alterazioni del sangue e dell'apparato linfatico:		Policitemia Trombocitosi	
Disturbi del sistema nervoso:	Mal di testa		Convulsioni
Disturbi vascolari:	Ipertensione		
Disturbi gastrointestinali:		Diarrea Nausea	
Alterazioni della pelle e del tessuto sottocutaneo:		Prurito	
Disturbi generali e condizioni del sito di iniezione:	Trombosi relativa alla via di accesso	Dolore Reazione nel sito di iniezione (es. dolore, emorragia) Sindrome influenzale	

È stato osservato un incremento dei parametri chimici del siero, inclusi creatinina e potassio (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non è stata determinata la massima dose di epoetina delta che può essere somministrata senza danno in dose singola o multipla.

Il trattamento può determinare policitemia se emoglobina ed ematocrito non sono monitorati con cura e la dose non viene adattata correttamente.

Se si supera l'intervallo di riferimento consigliato, il trattamento con epoetina delta deve essere temporaneamente sospeso fino al rientro dei valori di emoglobina/ematocrito entro l'intervallo di riferimento.

Epoetina delta può in seguito essere somministrata nuovamente a dosaggio inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Se si dovesse verificare policitemia grave, si possono utilizzare i metodi convenzionali per la riduzione dell'emoglobina (flebotomia).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antianemico, codice ATC: B03XA.

L'eritropoietina è una glicoproteina che stimola la formazione di eritrociti da precursori di cellule staminali. Agisce come fattore stimolante la mitosi e ormone di differenziazione.

L'efficacia biologica di eritropoietina è stata dimostrata dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea in vari modelli animali in vivo (ratti e cani). Dopo somministrazione di epoetina delta il numero di eritrociti, i valori di emoglobina e il numero di reticolociti aumentano così come il grado di incorporazione di ⁵⁹Fe.

Durante gli studi clinici non vi sono state indicazioni dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti l'epoetina delta nell'uomo sulla base delle risposte cliniche.

Quando la somministrazione viene interrotta, i parametri eritropoietici tornano ai valori basali in un periodo da 1 a 3 mesi. La somministrazione sottocutanea determina un quadro di stimolazione eritropoietica simile a quello della somministrazione endovenosa.

Pazienti affetti da tumore

Dynepo non è indicato nel trattamento dell'anemia associata a tumore.

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali.

In cinque grandi studi controllati sull'epoetina alfa, beta e darbepoetina alfa sono stati esaminati i valori di sopravvivenza e la progressione del tumore in un totale di 2833 pazienti: quattro di questi studi erano studi controllati in doppio cieco con placebo ed uno era uno studio in aperto. In due degli studi sono stati reclutati pazienti sotto trattamento chemioterapico. I valori della concentrazione emoglobinica target in due studi erano >13 g/dl; negli altri tre studi la concentrazione era di 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non vi era differenza alcuna fra i valori di sopravvivenza complessiva nei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante ed i controlli. Nei quattro studi controllati con placebo i rapporti di rischio per la sopravvivenza complessiva oscillavano fra 1,25 e 2,47 in favore del gruppo di controllo. Questi studi hanno evidenziato un costante eccesso statisticamente significativo di mortalità non spiegabile in pazienti affetti da anemia associata a varie forme tumorali comuni a cui era stata somministrata eritropoietina umana rispetto ai controlli. Non è stato possibile spiegare adeguatamente il risultato complessivo dei valori di sopravvivenza negli studi clinici in base alle differenze di incidenza di trombosi e complicanze correlate emerse fra i pazienti che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante e quelli appartenenti al gruppo di controllo.

È stata inoltre condotta una revisione sistematica in oltre 9000 pazienti affetti da cancro partecipanti in 57 studi clinici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza complessivi ha prodotto una stima dell'*hazard ratio* di 1,08 in favore dei controlli (95% CI: 0,99, 1,18; 42 studi e 8167 pazienti). Un aumentato rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 studi clinici e 6769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante. Esistono pertanto prove coerenti che suggeriscono un possibile danno per pazienti affetti da tumore trattati con eritropoietina umana ricombinante. La portata di questi esiti sulla somministrazione di eritropoietina umana ricombinante in pazienti con tumore, trattati con chemioterapia, per raggiungere concentrazioni emoglobiniche inferiori a 13 g/dl, non è chiara perché nella revisione dei dati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche. Non sono state studiate la sopravvivenza e la progressione del tumore in pazienti con forme tumorali, trattati con Dynepo per anemia associata ad insufficienza renale cronica. Il grado di estensione con cui gli esiti osservati negli studi clinici discussi sopra possa applicarsi a questa popolazione di pazienti non è chiaro, considerando in particolare che i dosaggi somministrati nell'indicazione renale sono inferiori rispetto a quelli dell'indicazione di tumore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'eritropoietina, dopo somministrazione di epoetina delta, è stata studiata sia in volontari sani che in pazienti con insufficienza renale cronica.

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione uguaglia il volume ematico totale e i range vanno da 0,063 a 0,097 l/kg. L'emivita di eliminazione varia da 4,7 a 13,2 ore nei pazienti.

L'emivita è approssimativamente del 50% più breve nei soggetti sani.

Concentrazioni misurabili di eritropoietina sono mantenute nel siero per almeno 24 h dopo la somministrazione di dosi variabili da 50 UI/kg a 300 UI/kg. L'esposizione all'eritropoietina dopo somministrazione di epoetina delta aumenta proporzionalmente in pazienti che ricevono dosi endovenose da 50 UI/kg a 300 UI/kg. Non è stato osservato accumulo di epoetina delta dopo somministrazioni ripetute tre volte a settimana per via endovenosa.

Il picco di concentrazione sierica per epoetina delta, somministrata sottocute, si ottiene tra le 8 e le 36 ore successive alla somministrazione. L'emivita di epoetina delta somministrata sottocute è prolungata se confrontata alla somministrazione endovenosa e varia tra le 27 e le 33 ore nei pazienti.

La biodisponibilità dell'epoetina delta somministrata sottocute varia tra il 26 e il 36%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su animali condotti sia con Dynepo che epoetina alfa in femmine gravide di ratto e coniglio non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, ma indicano effetti reversibili, correlati alla classe, sulla crescita e sull'ematopoiesi della prole.

Gli effetti in studi non clinici si osservavano solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione umana massima, conseguentemente sono di scarsa rilevanza per l'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Polisorbato 20

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerle al riparo dalla luce.

Le siringhe pre-riempite non aperte possono essere conservate fuori dal frigorifero, ma a temperatura inferiore a 25°C, per un singolo periodo massimo di 5 giorni. La data di scadenza modificata per la conservazione a temperatura inferiore a 25°C non deve superare la data di scadenza indicata ai sensi del periodo di validità di 24 mesi. Dopo 5 giorni di conservazione a temperatura inferiore a 25°C le siringhe pre-riempite devono essere eliminate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutile, ago in acciaio inox calibro 27 con cappuccio per l'ago in gomma naturale rigida e polistirene, pistone in polistirene e una protezione per l'ago.

Sono disponibili confezioni da 6 siringhe pre-riempite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Nella somministrazione sottocutanea, il sito di iniezione deve essere variato di volta in volta.

Ispezionare la siringa pre-riempita prima dell'uso. Usarla esclusivamente se la soluzione si presenta limpida, incolore e priva di particelle solide visibili, e inoltre se ha una consistenza acquosa.

Non agitare la siringa. Agitandola vigorosamente in modo prolungato si rischia di denaturare il principio attivo.

La siringa è pre-assemblata ed è dotata di una protezione per l'ago, per prevenire lesioni a causa dello stesso. Ciò non pregiudica il normale uso della siringa, che può essere ruotata all'interno del dispositivo. Somministrare il volume necessario. Quando l'iniezione è stata somministrata la protezione dell'ago ricopre quest'ultimo quando viene rilasciato lo stantuffo. Lasciar risalire la siringa in modo che l'ago sia completamente protetto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 18 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 4.000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 4.000 UI in 0,4 ml (10.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta. Epoetina delta viene prodotta da cellule umane (HT-1080) mediante tecnologia di attivazione genica. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

Limpida, incolore e di apparenza acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dynepo è indicato nel trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (CRF) in pazienti adulti. Può essere usato sia in pazienti in dialisi che in pazienti non in dialisi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Dynepo deve essere iniziato da medici aventi esperienza nel trattamento dell'anemia associata a CRF.

Il dosaggio di Dynepo deve essere adattato individualmente per mantenere i livelli di emoglobina entro l'intervallo di riferimento di 10-12 g/dl.

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare in base all'età, sesso e carico complessivo della malattia: si rende pertanto necessaria una valutazione medica del decorso e delle condizioni cliniche del singolo paziente. Dynepo deve essere somministrato per via sottocutanea o per via endovenosa per aumentare l'emoglobina ad un valore non superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'uso sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità fra i pazienti, si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina al di sotto o al di sopra dei livelli desiderati. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante la gestione della dose, prendendo in considerazione un intervallo target da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12g/dl (7,5mmol/l). Livelli continuati di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) devono essere evitati; sotto vengono riportate le linee guida per un corretto aggiustamento della dose quando si osservano valori di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) (vedere Gestione della Dose, nel paragrafo seguente).

Aumenti dei livelli emoglobinici superiori a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di quattro settimane devono essere evitati. Nell'evenienza di una tale condizione, deve essere effettuato come indicato un appropriato aggiustamento della dose.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare che venga usata la dose più bassa approvata di Dynepo in modo da fornire un adeguato controllo dei sintomi di anemia.

Gestione della dose

La dose iniziale, per somministrazione endovenosa, è 50 UI/kg tre volte alla settimana.
Se somministrata per via sottocutanea la dose iniziale è 50 UI/kg due volte alla settimana.

Non è necessario usare eritropoietina durante i primi tre mesi dopo l'inizio della dialisi peritoneale poiché spesso durante questo periodo si verifica un incremento dell'emoglobina.

Prima di adattare la dose, si deve attendere per un periodo sufficiente a stabilire la responsività del paziente al dosaggio di Dynepo.

A causa del tempo richiesto per l'eritropoiesi, possono trascorrere circa 4 settimane tra l'aggiustamento di una dose (inizio, aumento, decremento o sospensione) e una variazione significativa dei valori di emoglobina. Di conseguenza, l'aggiustamento della dose non deve essere effettuato più di una volta al mese, se non indicato clinicamente.

La dose deve essere diminuita del 25 % – 50 % oppure il trattamento temporaneamente sospeso e quindi reintrodotta ad un dosaggio inferiore se:

- l'emoglobina raggiunge valori ≥ 12 g/dl oppure
- il tasso di aumento di emoglobina è > 2 g/dl in un periodo di 4 settimane.

La dose deve essere aumentata del 25 % – 50 % se:

- i livelli emoglobinici cadono al di sotto di < 10 g/dl e
- il tasso di aumento di emoglobina è inferiore a 0,7 g/dl in un periodo di 4 settimane.

Somministrazione

Dynepo può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea. È possibile optare per l'auto-somministrazione sottocutanea dopo opportuna istruzione del paziente da parte di un professionista medico.

La dose settimanale di Dynepo è inferiore nel caso della somministrazione sottocutanea.

Nel caso di iniezioni sottocutanee, l'ago deve essere inserito fino in fondo, perpendicolarmente in una piega di pelle afferrata tra il pollice e l'indice, mantenendo la pelle tra le dita per tutta la durata dell'iniezione.

Gettare la siringa dopo l'iniziale uso singolo.

Popolazioni speciali

Dynepo non è indicato per la gestione dell'anemia associata al cancro..

Nessun aggiustamento di dose è richiesto nei pazienti anziani.

I pazienti affetti da sindrome falciforme e insufficienza renale, dove possibile, devono essere mantenuti ad una concentrazione totale di emoglobina tra 7 e 9 g/dl.

L'esperienza in ambito pediatrico è limitata.

A causa di una limitata esperienza con il medicinale, non è stato possibile stabilire efficacia e sicurezza di Dynepo in pazienti con insufficienza epatica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti affetti da insufficienza renale cronica, il mantenimento della concentrazione di emoglobina non deve superare il limite superiore della concentrazione emoglobinica target consigliato al paragrafo 4.2.

In studi clinici, è stato osservato un rischio aumentato di decesso ed eventi cardiovascolari gravi quando sono stati somministrati agenti di stimolazione dell'eritropoiesi (ESA) allo scopo di raggiungere valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studi clinici controllati non hanno evidenziato vantaggi significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando la concentrazione emoglobinica viene aumentata oltre il livello necessario per controllare i sintomi dell'anemia e per evitare una trasfusione di sangue.

Ipertensione

La maggior parte dei pazienti con insufficienza renale cronica ha in corso una storia di ipertensione. I pazienti in trattamento con Dynepo possono manifestare aumento della pressione arteriosa o peggioramento della ipertensione esistente.

Pertanto, nei pazienti trattati con Dynepo, deve essere posta una attenzione particolare al frequente monitoraggio e controllo della pressione arteriosa.

La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata all'inizio e durante la terapia per evitare complicanze gravi come encefalopatia ipertensiva e complicanze correlate (crisi epilettiche, ictus).

Se dovessero presentarsi, queste reazioni richiedono l'immediata attenzione di un medico e cure mediche intensive. Si deve prestare particolare attenzione a mal di testa improvvisi, tipo emicrania, che possono costituirne un preavviso.

Aumenti della pressione arteriosa possono richiedere trattamento con antiipertensivi o aumenti di dosaggio in terapie antiipertensive pre-esistenti. Inoltre, si può considerare una riduzione della dose di Dynepo. Se i valori di pressione arteriosa rimangono elevati, può essere richiesta una sospensione temporanea della terapia con Dynepo.

Non appena l'ipertensione sarà tornata sotto controllo con una terapia più intensa, il trattamento con Dynepo deve essere ripreso ad un dosaggio ridotto.

Monitoraggio del ferro

Durante una terapia con Dynepo, si può sviluppare carenza di ferro, funzionale o assoluta. Questa rappresenta la causa più comune di risposta incompleta a una terapia con eritropoietina, pertanto, prima e durante la terapia con Dynepo, devono essere valutate le riserve di ferro del paziente, compresa la saturazione di transferrina e i valori di ferritina sierica.

La saturazione di transferrina deve essere almeno del 20% e il valore di ferritina almeno 100 ng/ml.

Se la saturazione di transferrina diminuisce sotto il 20%, o se la ferritina diminuisce sotto i 100 ng/ml si deve somministrare ferro. In linea teorica quasi tutti i pazienti richiederebbero ferro supplementare per aumentare o mantenere la saturazione di transferrina e la ferritina a livelli che possano supportare adeguatamente l'eritropoiesi stimolata da Dynepo.

Deve essere controllata l'anemia, incluso un consulto da un ematologo, nei pazienti resistenti alla epoetina o in quelli con una risposta non adeguata al trattamento con 20.000 UI/settimana.

Nel caso di un paziente con ferro nella norma e risposta inadeguata alla terapia con Dynepo si devono valutare e, se del caso, trattare una o più delle situazioni seguenti:

- Infezioni/Infiammazioni
- Perdita di sangue occulta
- Iperparatiroidismo/Osteite fibrosa cistica
- Intossicazione da alluminio
- Emoglobinopatie come talassemia o anemia a cellule falciformi
- Carenze vitaminiche per esempio acido folico o vit. B12
- Emolisi
- Manifestazioni maligne come mieloma multiplo e sindrome mielodisplasica
- Malnutrizione.

Monitoraggio dei parametri di laboratorio

Si raccomanda di effettuare regolarmente una conta completa del sangue e delle piastrine.

I valori di emoglobina devono essere determinati una volta alla settimana fino a che si stabilizzino nell'intervallo di riferimento e sia stata definita la dose di mantenimento.

Dopo ogni aggiustamento della dose, anche l'emoglobina deve essere monitorata una volta alla settimana, fino a stabilizzazione nell'intervallo di riferimento.

In seguito i livelli di emoglobina devono essere monitorati a intervalli regolari.

I parametri chimici nel siero, inclusi creatinina e potassio, devono essere monitorati regolarmente durante la terapia con Dynepo.

Altri

Sebbene non osservati con Dynepo, ma poiché si possono sviluppare reazioni anafilattiche con eritropoietina, si raccomanda che la prima dose sia somministrata con la supervisione di un medico.

L'impiego di Dynepo in pazienti nefrosclerotici non ancora in dialisi deve essere deciso caso per caso, dato che un potenziale aggravarsi dell'insufficienza renale non può essere attribuita con certezza.

Durante l'emodialisi, può accadere che i pazienti trattati con Dynepo richiedano un trattamento anticoagulante potenziato per evitare la formazione di trombi nella deviazione artero-venosa.

L'utilizzo improprio di epoetina da parte di soggetti sani, può condurre ad un eccessivo aumento di emoglobina ed ematocrito. Questo può manifestarsi in associazione a complicazioni cardiovascolari con pericolo di vita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

Non sono stati riportati casi di interazioni durante il trattamento con Dynepo nel corso di studi clinici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a trarre conclusioni in merito agli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Il possibile rischio per l'uomo non è noto. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di un apporto supplementare di ferro nella madre, in caso di uso in gravidanza.

Allattamento: non si conosce se Dynepo viene escreto nel latte materno. Poiché molti composti vengono escreti nel latte materno, cautela deve essere adottata quando si somministra Dynepo alle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dynepo non ha, o solo in modo trascurabile, influenza sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 10% dei pazienti potrà manifestare una reazione avversa al medicinale. Le più comuni sono ipertensione, trombosi relativa alla via di accesso e mal di testa. L'esperienza clinica con le epoetine suggerisce che il rischio di ipertensione e trombosi può essere ridotto mediante titolazione della dose in modo da mantenere i livelli di emoglobina fra 10 e 12 g/dl.

La frequenza di eventi avversi riportata durante il trattamento con Dynepo viene illustrata nella seguente tabella. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<u>Sistema organico</u>	<u>Comune</u> (>1/100, <1/10)	<u>Non comune</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Raro</u> (>1/10.000, <1/1000)
Alterazioni del sangue e dell'apparato linfatico:		Policitemia Trombocitosi	
Disturbi del sistema nervoso:	Mal di testa		Convulsioni
Disturbi vascolari:	Ipertensione		
Disturbi gastrointestinali:		Diarrea Nausea	
Alterazioni della pelle e del tessuto sottocutaneo:		Prurito	
Disturbi generali e condizioni del sito di iniezione:	Trombosi relativa alla via di accesso	Dolore Reazione nel sito di iniezione (es. dolore, emorragia) Sindrome influenzale	

È stato osservato un incremento dei parametri chimici del siero, inclusi creatinina e potassio (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non è stata determinata la massima dose di epoetina delta che può essere somministrata senza danno in dose singola o multipla.

Il trattamento può determinare policitemia se emoglobina ed ematocrito non sono monitorati con cura e la dose non viene adattata correttamente.

Se si supera l'intervallo di riferimento consigliato, il trattamento con epoetina delta deve essere temporaneamente sospeso fino al rientro dei valori di emoglobina/ematocrito entro l'intervallo di riferimento.

Epoetina delta può in seguito essere somministrata nuovamente a dosaggio inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Se si dovesse verificare policitemia grave, si possono utilizzare i metodi convenzionali per la riduzione dell'emoglobina (flebotomia).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antianemico, codice ATC: B03XA.

L'eritropoietina è una glicoproteina che stimola la formazione di eritrociti da precursori di cellule staminali. Agisce come fattore stimolante la mitosi e ormone di differenziazione.

L'efficacia biologica di eritropoietina è stata dimostrata dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea in vari modelli animali in vivo (ratti e cani). Dopo somministrazione di epoetina delta il numero di eritrociti, i valori di emoglobina e il numero di reticolociti aumentano così come il grado di incorporazione di ⁵⁹Fe.

Durante gli studi clinici non vi sono state indicazioni dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti l'epoetina delta nell'uomo sulla base delle risposte cliniche.

Quando la somministrazione viene interrotta, i parametri eritropoietici tornano ai valori basali in un periodo da 1 a 3 mesi. La somministrazione sottocutanea determina un quadro di stimolazione eritropoietica simile a quello della somministrazione endovenosa.

Pazienti affetti da tumore

Dynepo non è indicato nel trattamento dell'anemia associata a tumore.

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali.

In cinque grandi studi controllati sull'epoetina alfa, beta e darbepoetina alfa sono stati esaminati i valori di sopravvivenza e la progressione del tumore in un totale di 2833 pazienti: quattro di questi studi erano studi controllati in doppio cieco con placebo ed uno era uno studio in aperto. In due degli studi sono stati reclutati pazienti sotto trattamento chemioterapico. I valori della concentrazione emoglobinica target in due studi erano >13 g/dl; negli altri tre studi la concentrazione era di 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non vi era differenza alcuna fra i valori di sopravvivenza complessiva nei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante ed i controlli. Nei quattro studi controllati con placebo i rapporti di rischio per la sopravvivenza complessiva oscillavano fra 1,25 e 2,47 in favore del gruppo di controllo. Questi studi hanno evidenziato un costante eccesso statisticamente significativo di mortalità non spiegabile in pazienti affetti da anemia associata a varie forme tumorali comuni a cui era stata somministrata eritropoietina umana rispetto ai controlli. Non è stato possibile spiegare adeguatamente il risultato complessivo dei valori di sopravvivenza negli studi clinici in base alle differenze di incidenza di trombosi e complicanze correlate emerse fra i pazienti che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante e quelli appartenenti al gruppo di controllo.

È stata inoltre condotta una revisione sistematica in oltre 9000 pazienti affetti da cancro partecipanti in 57 studi clinici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza complessivi ha prodotto una stima dell'*hazard ratio* di 1,08 in favore dei controlli (95% CI: 0,99, 1,18; 42 studi e 8167 pazienti). Un aumentato rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 studi clinici e 6769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante. Esistono pertanto prove coerenti che suggeriscono un possibile danno per pazienti affetti da tumore trattati con eritropoietina umana ricombinante. La portata di questi esiti sulla somministrazione di eritropoietina umana ricombinante in pazienti con tumore, trattati con chemioterapia, per raggiungere concentrazioni emoglobiniche inferiori a 13 g/dl, non è chiara perché nella revisione dei dati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche. Non sono state studiate la sopravvivenza e la progressione del tumore in pazienti con forme tumorali, trattati con Dynepo per anemia associata ad insufficienza renale cronica. Il grado di estensione con cui gli esiti osservati negli studi clinici discussi sopra possa applicarsi a questa popolazione di pazienti non è chiaro, considerando in particolare che i dosaggi somministrati nell'indicazione renale sono inferiori rispetto a quelli dell'indicazione di tumore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'eritropoietina, dopo somministrazione di epoetina delta, è stata studiata sia in volontari sani che in pazienti con insufficienza renale cronica.

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione uguaglia il volume ematico totale e i range vanno da 0,063 a 0,097 l/kg. L'emivita di eliminazione varia da 4,7 a 13,2 ore nei pazienti. L'emivita è approssimativamente del 50% più breve nei soggetti sani.

Concentrazioni misurabili di eritropoietina sono mantenute nel siero per almeno 24 h dopo la somministrazione di dosi variabili da 50 UI/kg a 300 UI/kg. L'esposizione all'eritropoietina dopo somministrazione di epoetina delta aumenta proporzionalmente in pazienti che ricevono dosi endovenose da 50 UI/kg a 300 UI/kg. Non è stato osservato accumulo di epoetina delta dopo somministrazioni ripetute tre volte a settimana per via endovenosa.

Il picco di concentrazione sierica per epoetina delta, somministrata sottocute, si ottiene tra le 8 e le 36 ore successive alla somministrazione. L'emivita di epoetina delta somministrata sottocute è prolungata se confrontata alla somministrazione endovenosa e varia tra le 27 e le 33 ore nei pazienti.

La biodisponibilità dell'epoetina delta somministrata sottocute varia tra il 26 e il 36%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su animali condotti sia con Dynepo che epoetina alfa in femmine gravide di ratto e coniglio non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, ma indicano effetti reversibili, correlati alla classe, sulla crescita e sull'ematopoiesi della prole.

Gli effetti in studi non clinici si osservavano solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione umana massima, conseguentemente sono di scarsa rilevanza per l'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Polisorbato 20

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerle al riparo dalla luce.

Le siringhe pre-riempite non aperte possono essere conservate fuori dal frigorifero, ma a temperatura inferiore a 25°C, per un singolo periodo massimo di 5 giorni. La data di scadenza modificata per la conservazione a temperatura inferiore a 25°C non deve superare la data di scadenza indicata ai sensi del periodo di validità di 24 mesi. Dopo 5 giorni di conservazione a temperatura inferiore a 25°C le siringhe pre-riempite devono essere eliminate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutile, ago in acciaio inox calibro 27 con cappuccio per l'ago in gomma naturale rigida e polistirene, pistone in polistirene e una protezione per l'ago.

Sono disponibili confezioni da 6 siringhe pre-riempite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Nella somministrazione sottocutanea, il sito di iniezione deve essere variato di volta in volta.

Ispezionare la siringa pre-riempita prima dell'uso. Usarla esclusivamente se la soluzione si presenta limpida, incolore e priva di particelle solide visibili, e inoltre se ha una consistenza acquosa.

Non agitare la siringa. Agitandola vigorosamente in modo prolungato si rischia di denaturare il principio attivo.

La siringa è pre-assemblata ed è dotata di una protezione per l'ago, per prevenire lesioni a causa dello stesso. Ciò non pregiudica il normale uso della siringa, che può essere ruotata all'interno del dispositivo. Somministrare il volume necessario. Quando l'iniezione è stata somministrata la protezione dell'ago ricopre quest'ultimo quando viene rilasciato lo stantuffo. Lasciar risalire la siringa in modo che l'ago sia completamente protetto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 18 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 5.000 UI in 0,5 ml (10.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta. Epoetina delta viene prodotta da cellule umane (HT-1080) mediante tecnologia di attivazione genica. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

Limpida, incolore e di apparenza acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dynepo è indicato nel trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (CRF) in pazienti adulti. Può essere usato sia in pazienti in dialisi che in pazienti non in dialisi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Dynepo deve essere iniziato da medici aventi esperienza nel trattamento dell'anemia associata a CRF.

Il dosaggio di Dynepo deve essere adattato individualmente per mantenere i livelli di emoglobina entro l'intervallo di riferimento di 10-12 g/dl.

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare in base all'età, sesso e carico complessivo della malattia: si rende pertanto necessaria una valutazione medica del decorso e delle condizioni cliniche del singolo paziente. Dynepo deve essere somministrato per via sottocutanea o per via endovenosa per aumentare l'emoglobina ad un valore non superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'uso sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità fra i pazienti, si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina al di sotto o al di sopra dei livelli desiderati. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante la gestione della dose, prendendo in considerazione un intervallo target da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12g/dl (7,5mmol/l). Livelli continuati di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) devono essere evitati; sotto vengono riportate le linee guida per un corretto aggiustamento della dose quando si osservano valori di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) (vedere Gestione della Dose, nel paragrafo seguente).

Aumenti dei livelli emoglobinici superiori a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di quattro settimane devono essere evitati. Nell'evenienza di una tale condizione, deve essere effettuato come indicato un appropriato aggiustamento della dose.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare che venga usata la dose più bassa approvata di Dynepo in modo da fornire un adeguato controllo dei sintomi di anemia.

Gestione della dose

La dose iniziale, per somministrazione endovenosa, è 50 UI/kg tre volte alla settimana.
Se somministrata per via sottocutanea la dose iniziale è 50 UI/kg due volte alla settimana.

Non è necessario usare eritropoietina durante i primi tre mesi dopo l'inizio della dialisi peritoneale poiché spesso durante questo periodo si verifica un incremento dell'emoglobina.

Prima di adattare la dose, si deve attendere per un periodo sufficiente a stabilire la responsività del paziente al dosaggio di Dynepo.

A causa del tempo richiesto per l'eritropoiesi, possono trascorrere circa 4 settimane tra l'aggiustamento di una dose (inizio, aumento, decremento o sospensione) e una variazione significativa dei valori di emoglobina. Di conseguenza, l'aggiustamento della dose non deve essere effettuato più di una volta al mese, se non indicato clinicamente.

La dose deve essere diminuita del 25 % – 50 % oppure il trattamento temporaneamente sospeso e quindi reintrodotta ad un dosaggio inferiore se:

- l'emoglobina raggiunge valori ≥ 12 g/dl oppure
- il tasso di aumento di emoglobina è > 2 g/dl in un periodo di 4 settimane.

La dose deve essere aumentata del 25 % – 50 % se:

- i livelli emoglobinici cadono al di sotto di < 10 g/dl e
- il tasso di aumento di emoglobina è inferiore a 0,7 g/dl in un periodo di 4 settimane.

Somministrazione

Dynepo può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea. È possibile optare per l'auto-somministrazione sottocutanea dopo opportuna istruzione del paziente da parte di un professionista medico.

La dose settimanale di Dynepo è inferiore nel caso della somministrazione sottocutanea.

Nel caso di iniezioni sottocutanee, l'ago deve essere inserito fino in fondo, perpendicolarmente in una piega di pelle afferrata tra il pollice e l'indice, mantenendo la pelle tra le dita per tutta la durata dell'iniezione.

Gettare la siringa dopo l'iniziale uso singolo.

Popolazioni speciali

Dynepo non è indicato per la gestione dell'anemia associata al cancro..

Nessun aggiustamento di dose è richiesto nei pazienti anziani.

I pazienti affetti da sindrome falciforme e insufficienza renale, dove possibile, devono essere mantenuti ad una concentrazione totale di emoglobina tra 7 e 9 g/dl.

L'esperienza in ambito pediatrico è limitata.

A causa di una limitata esperienza con il medicinale, non è stato possibile stabilire efficacia e sicurezza di Dynepo in pazienti con insufficienza epatica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti affetti da insufficienza renale cronica, il mantenimento della concentrazione di emoglobina non deve superare il limite superiore della concentrazione emoglobinica target consigliato al paragrafo 4.2.

In studi clinici, è stato osservato un rischio aumentato di decesso ed eventi cardiovascolari gravi quando sono stati somministrati agenti di stimolazione dell'eritropoiesi (ESA) allo scopo di raggiungere valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studi clinici controllati non hanno evidenziato vantaggi significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando la concentrazione emoglobinica viene aumentata oltre il livello necessario per controllare i sintomi dell'anemia e per evitare una trasfusione di sangue.

Ipertensione

La maggior parte dei pazienti con insufficienza renale cronica ha in corso una storia di ipertensione. I pazienti in trattamento con Dynepo possono manifestare aumento della pressione arteriosa o peggioramento della ipertensione esistente.

Pertanto, nei pazienti trattati con Dynepo, deve essere posta una attenzione particolare al frequente monitoraggio e controllo della pressione arteriosa.

La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata all'inizio e durante la terapia per evitare complicanze gravi come encefalopatia ipertensiva e complicanze correlate (crisi epilettiche, ictus).

Se dovessero presentarsi, queste reazioni richiedono l'immediata attenzione di un medico e cure mediche intensive. Si deve prestare particolare attenzione a mal di testa improvvisi, tipo emicrania, che possono costituirne un preavviso.

Aumenti della pressione arteriosa possono richiedere trattamento con antiipertensivi o aumenti di dosaggio in terapie antiipertensive pre-esistenti. Inoltre, si può considerare una riduzione della dose di Dynepo. Se i valori di pressione arteriosa rimangono elevati, può essere richiesta una sospensione temporanea della terapia con Dynepo.

Non appena l'ipertensione sarà tornata sotto controllo con una terapia più intensa, il trattamento con Dynepo deve essere ripreso ad un dosaggio ridotto.

Monitoraggio del ferro

Durante una terapia con Dynepo, si può sviluppare carenza di ferro, funzionale o assoluta. Questa rappresenta la causa più comune di risposta incompleta a una terapia con eritropoietina, pertanto, prima e durante la terapia con Dynepo, devono essere valutate le riserve di ferro del paziente, compresa la saturazione di transferrina e i valori di ferritina sierica.

La saturazione di transferrina deve essere almeno del 20% e il valore di ferritina almeno 100 ng/ml.

Se la saturazione di transferrina diminuisce sotto il 20%, o se la ferritina diminuisce sotto i 100 ng/ml si deve somministrare ferro. In linea teorica quasi tutti i pazienti richiederebbero ferro supplementare per aumentare o mantenere la saturazione di transferrina e la ferritina a livelli che possano supportare adeguatamente l'eritropoiesi stimolata da Dynepo.

Deve essere controllata l'anemia, incluso un consulto da un ematologo, nei pazienti resistenti alla epoetina o in quelli con una risposta non adeguata al trattamento con 20.000 UI/settimana.

Nel caso di un paziente con ferro nella norma e risposta inadeguata alla terapia con Dynepo si devono valutare e, se del caso, trattare una o più delle situazioni seguenti:

- Infezioni/Infiammazioni
- Perdita di sangue occulta
- Iperparatiroidismo/Osteite fibrosa cistica
- Intossicazione da alluminio
- Emoglobinopatie come talassemia o anemia a cellule falciformi
- Carenze vitaminiche per esempio acido folico o vit. B12
- Emolisi
- Manifestazioni maligne come mieloma multiplo e sindrome mielodisplasica

- Malnutrizione.

Monitoraggio dei parametri di laboratorio

Si raccomanda di effettuare regolarmente una conta completa del sangue e delle piastrine.

I valori di emoglobina devono essere determinati una volta alla settimana fino a che si stabilizzino nell'intervallo di riferimento e sia stata definita la dose di mantenimento.

Dopo ogni aggiustamento della dose, anche l'emoglobina deve essere monitorata una volta alla settimana, fino a stabilizzazione nell'intervallo di riferimento.

In seguito i livelli di emoglobina devono essere monitorati a intervalli regolari.

I parametri chimici nel siero, inclusi creatinina e potassio, devono essere monitorati regolarmente durante la terapia con Dynepo.

Altri

Sebbene non osservati con Dynepo, ma poiché si possono sviluppare reazioni anafilattiche con eritropoietina, si raccomanda che la prima dose sia somministrata con la supervisione di un medico.

L'impiego di Dynepo in pazienti nefrosclerotici non ancora in dialisi deve essere deciso caso per caso, dato che un potenziale aggravarsi dell'insufficienza renale non può essere attribuita con certezza.

Durante l'emodialisi, può accadere che i pazienti trattati con Dynepo richiedano un trattamento anticoagulante potenziato per evitare la formazione di trombi nella deviazione artero-venosa.

L'utilizzo improprio di epoetina da parte di soggetti sani, può condurre ad un eccessivo aumento di emoglobina ed ematocrito. Questo può manifestarsi in associazione a complicazioni cardiovascolari con pericolo di vita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

Non sono stati riportati casi di interazioni durante il trattamento con Dynepo nel corso di studi clinici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a trarre conclusioni in merito agli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Il possibile rischio per l'uomo non è noto. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di un apporto supplementare di ferro nella madre, in caso di uso in gravidanza.

Allattamento: non si conosce se Dynepo viene escreto nel latte materno. Poiché molti composti vengono escreti nel latte materno, cautela deve essere adottata quando si somministra Dynepo alle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dynepo non ha, o solo in modo trascurabile, influenza sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 10% dei pazienti potrà manifestare una reazione avversa al medicinale. Le più comuni sono ipertensione, trombosi relativa alla via di accesso e mal di testa. L'esperienza clinica con le epoetine suggerisce che il rischio di ipertensione e trombosi può essere ridotto mediante titolazione della dose in modo da mantenere i livelli di emoglobina fra 10 e 12 g/dl.

La frequenza di eventi avversi riportata durante il trattamento con Dynepo viene illustrata nella seguente tabella. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<u>Sistema organico</u>	<u>Comune</u> (>1/100, <1/10)	<u>Non comune</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Raro</u> (>1/10.000, <1/1000)
Alterazioni del sangue e dell'apparato linfatico:		Policitemia Trombocitosi	
Disturbi del sistema nervoso:	Mal di testa		Convulsioni
Disturbi vascolari:	Ipertensione		
Disturbi gastrointestinali:		Diarrea Nausea	
Alterazioni della pelle e del tessuto sottocutaneo:		Prurito	
Disturbi generali e condizioni del sito di iniezione:	Trombosi relativa alla via di accesso	Dolore Reazione nel sito di iniezione (es. dolore, emorragia) Sindrome influenzale	

È stato osservato un incremento dei parametri chimici del siero, inclusi creatinina e potassio (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non è stata determinata la massima dose di epoetina delta che può essere somministrata senza danno in dose singola o multipla.

Il trattamento può determinare policitemia se emoglobina ed ematocrito non sono monitorati con cura e la dose non viene adattata correttamente.

Se si supera l'intervallo di riferimento consigliato, il trattamento con epoetina delta deve essere temporaneamente sospeso fino al rientro dei valori di emoglobina/ematocrito entro l'intervallo di riferimento.

Epoetina delta può in seguito essere somministrata nuovamente a dosaggio inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Se si dovesse verificare policitemia grave, si possono utilizzare i metodi convenzionali per la riduzione dell'emoglobina (flebotomia).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antianemico, codice ATC: B03XA.

L'eritropoietina è una glicoproteina che stimola la formazione di eritrociti da precursori di cellule staminali. Agisce come fattore stimolante la mitosi e ormone di differenziazione.

L'efficacia biologica di eritropoietina è stata dimostrata dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea in vari modelli animali in vivo (ratti e cani). Dopo somministrazione di epoetina delta il numero di eritrociti, i valori di emoglobina e il numero di reticolociti aumentano così come il grado di

incorporazione di 59Fe.

Durante gli studi clinici non vi sono state indicazioni dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti l'epoetina delta nell'uomo sulla base delle risposte cliniche.

Quando la somministrazione viene interrotta, i parametri eritropoietici tornano ai valori basali in un periodo da 1 a 3 mesi. La somministrazione sottocutanea determina un quadro di stimolazione eritropoietica simile a quello della somministrazione endovenosa.

Pazienti affetti da tumore

Dynepo non è indicato nel trattamento dell'anemia associata a tumore.

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali.

In cinque grandi studi controllati sull'epoetina alfa, beta e darbepoetina alfa sono stati esaminati i valori di sopravvivenza e la progressione del tumore in un totale di 2833 pazienti: quattro di questi studi erano studi controllati in doppio cieco con placebo ed uno era uno studio in aperto. In due degli studi sono stati reclutati pazienti sotto trattamento chemioterapico. I valori della concentrazione emoglobinica target in due studi erano >13 g/dl; negli altri tre studi la concentrazione era di 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non vi era differenza alcuna fra i valori di sopravvivenza complessiva nei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante ed i controlli. Nei quattro studi controllati con placebo i rapporti di rischio per la sopravvivenza complessiva oscillavano fra 1,25 e 2,47 in favore del gruppo di controllo. Questi studi hanno evidenziato un costante eccesso statisticamente significativo di mortalità non spiegabile in pazienti affetti da anemia associata a varie forme tumorali comuni a cui era stata somministrata eritropoietina umana rispetto ai controlli. Non è stato possibile spiegare adeguatamente il risultato complessivo dei valori di sopravvivenza negli studi clinici in base alle differenze di incidenza di trombosi e complicanze correlate emerse fra i pazienti che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante e quelli appartenenti al gruppo di controllo.

È stata inoltre condotta una revisione sistematica in oltre 9000 pazienti affetti da cancro partecipanti in 57 studi clinici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza complessivi ha prodotto una stima dell'*hazard ratio* di 1,08 in favore dei controlli (95% CI: 0,99, 1,18; 42 studi e 8167 pazienti). Un aumentato rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 studi clinici e 6769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante. Esistono pertanto prove coerenti che suggeriscono un possibile danno per pazienti affetti da tumore trattati con eritropoietina umana ricombinante. La portata di questi esiti sulla somministrazione di eritropoietina umana ricombinante in pazienti con tumore, trattati con chemioterapia, per raggiungere concentrazioni emoglobiniche inferiori a 13 g/dl, non è chiara perché nella revisione dei dati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche. Non sono state studiate la sopravvivenza e la progressione del tumore in pazienti con forme tumorali, trattati con Dynepo per anemia associata ad insufficienza renale cronica. Il grado di estensione con cui gli esiti osservati negli studi clinici discussi sopra possa applicarsi a questa popolazione di pazienti non è chiaro, considerando in particolare che i dosaggi somministrati nell'indicazione renale sono inferiori rispetto a quelli dell'indicazione di tumore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'eritropoietina, dopo somministrazione di epoetina delta, è stata studiata sia in volontari sani che in pazienti con insufficienza renale cronica.

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione uguaglia il volume ematico totale e i range vanno da 0,063 a 0,097 l/kg. L'emivita di eliminazione varia da 4,7 a 13,2 ore nei pazienti.

L'emivita è approssimativamente del 50% più breve nei soggetti sani.

Concentrazioni misurabili di eritropoietina sono mantenute nel siero per almeno 24 h dopo la somministrazione di dosi variabili da 50 UI/kg a 300 UI/kg. L'esposizione all'eritropoietina dopo somministrazione di epoetina delta aumenta proporzionalmente in pazienti che ricevono dosi endovenose da 50 UI/kg a 300 UI/kg. Non è stato osservato accumulo di epoetina delta dopo somministrazioni ripetute tre volte a settimana per via endovenosa.

Il picco di concentrazione sierica per epoetina delta, somministrata sottocute, si ottiene tra le 8 e le 36 ore successive alla somministrazione. L'emivita di epoetina delta somministrata sottocute è prolungata se confrontata alla somministrazione endovenosa e varia tra le 27 e le 33 ore nei pazienti. La biodisponibilità dell'epoetina delta somministrata sottocute varia tra il 26 e il 36%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su animali condotti sia con Dynepo che epoetina alfa in femmine gravide di ratto e coniglio non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, ma indicano effetti reversibili, correlati alla classe, sulla crescita e sull'ematopoiesi della prole.

Gli effetti in studi non clinici si osservavano solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione umana massima, conseguentemente sono di scarsa rilevanza per l'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerle al riparo dalla luce.

Le siringhe pre-riempite non aperte possono essere conservate fuori dal frigorifero, ma a temperatura inferiore a 25°C, per un singolo periodo massimo di 5 giorni. La data di scadenza modificata per la conservazione a temperatura inferiore a 25°C non deve superare la data di scadenza indicata ai sensi del periodo di validità di 24 mesi. Dopo 5 giorni di conservazione a temperatura inferiore a 25°C le siringhe pre-riempite devono essere eliminate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutile, ago in acciaio inox calibro 27 con cappuccio per l'ago in gomma naturale rigida e polistirene, pistone in polistirene e una protezione per l'ago.

Sono disponibili confezioni da 6 siringhe pre-riempite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Nella somministrazione sottocutanea, il sito di iniezione deve essere variato di volta in volta.

Ispezionare la siringa pre-riempita prima dell'uso. Usarla esclusivamente se la soluzione si presenta limpida, incolore e priva di particelle solide visibili, e inoltre se ha una consistenza acquosa.

Non agitare la siringa. Agitandola vigorosamente in modo prolungato si rischia di denaturare il principio attivo.

La siringa è pre-assemblata ed è dotata di una protezione per l'ago, per prevenire lesioni a causa dello stesso. Ciò non pregiudica il normale uso della siringa, che può essere ruotata all'interno del dispositivo. Somministrare il volume necessario. Quando l'iniezione è stata somministrata la protezione dell'ago ricopre quest'ultimo quando viene rilasciato lo stantuffo. Lasciar risalire la siringa in modo che l'ago sia completamente protetto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 18 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 6.000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 6.000 UI in 0,3 ml (20.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta. Epoetina delta viene prodotta da cellule umane (HT-1080) mediante tecnologia di attivazione genica. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

Limpida, incolore e di apparenza acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dynepo è indicato nel trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (CRF) in pazienti adulti. Può essere usato sia in pazienti in dialisi che in pazienti non in dialisi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Dynepo deve essere iniziato da medici aventi esperienza nel trattamento dell'anemia associata a CRF.

Il dosaggio di Dynepo deve essere adattato individualmente per mantenere i livelli di emoglobina entro l'intervallo di riferimento di 10-12 g/dl.

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare in base all'età, sesso e carico complessivo della malattia: si rende pertanto necessaria una valutazione medica del decorso e delle condizioni cliniche del singolo paziente. Dynepo deve essere somministrato per via sottocutanea o per via endovenosa per aumentare l'emoglobina ad un valore non superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'uso sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità fra i pazienti, si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina al di sotto o al di sopra dei livelli desiderati. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante la gestione della dose, prendendo in considerazione un intervallo target da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12g/dl (7,5mmol/l). Livelli continuati di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) devono essere evitati; sotto vengono riportate le linee guida per un corretto aggiustamento della dose quando si osservano valori di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) (vedere Gestione della Dose, nel paragrafo seguente).

Aumenti dei livelli emoglobinici superiori a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di quattro settimane devono essere evitati. Nell'evenienza di una tale condizione, deve essere effettuato come indicato un appropriato aggiustamento della dose.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare che venga usata la dose più bassa approvata di Dynepo in modo da fornire un adeguato controllo dei sintomi di anemia.

Gestione della dose

La dose iniziale, per somministrazione endovenosa, è 50 UI/kg tre volte alla settimana.
Se somministrata per via sottocutanea la dose iniziale è 50 UI/kg due volte alla settimana.

Non è necessario usare eritropoietina durante i primi tre mesi dopo l'inizio della dialisi peritoneale poiché spesso durante questo periodo si verifica un incremento dell'emoglobina.

Prima di adattare la dose, si deve attendere per un periodo sufficiente a stabilire la responsività del paziente al dosaggio di Dynepo.

A causa del tempo richiesto per l'eritropoiesi, possono trascorrere circa 4 settimane tra l'aggiustamento di una dose (inizio, aumento, decremento o sospensione) e una variazione significativa dei valori di emoglobina. Di conseguenza, l'aggiustamento della dose non deve essere effettuato più di una volta al mese, se non indicato clinicamente.

La dose deve essere diminuita del 25 % – 50 % oppure il trattamento temporaneamente sospeso e quindi reintrodotta ad un dosaggio inferiore se:

- l'emoglobina raggiunge valori ≥ 12 g/dl oppure
- il tasso di aumento di emoglobina è > 2 g/dl in un periodo di 4 settimane.

La dose deve essere aumentata del 25 % – 50 % se:

- i livelli emoglobinici cadono al di sotto di < 10 g/dl e
- il tasso di aumento di emoglobina è inferiore a 0,7 g/dl in un periodo di 4 settimane.

Somministrazione

Dynepo può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea. È possibile optare per l'auto-somministrazione sottocutanea dopo opportuna istruzione del paziente da parte di un professionista medico.

La dose settimanale di Dynepo è inferiore nel caso della somministrazione sottocutanea.

Nel caso di iniezioni sottocutanee, l'ago deve essere inserito fino in fondo, perpendicolarmente in una piega di pelle afferrata tra il pollice e l'indice, mantenendo la pelle tra le dita per tutta la durata dell'iniezione.

Gettare la siringa dopo l'iniziale uso singolo.

Popolazioni speciali

Dynepo non è indicato per la gestione dell'anemia associata al cancro..

Nessun aggiustamento di dose è richiesto nei pazienti anziani.

I pazienti affetti da sindrome falciforme e insufficienza renale, dove possibile, devono essere mantenuti ad una concentrazione totale di emoglobina tra 7 e 9 g/dl.

L'esperienza in ambito pediatrico è limitata.

A causa di una limitata esperienza con il medicinale, non è stato possibile stabilire efficacia e sicurezza di Dynepo in pazienti con insufficienza epatica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti affetti da insufficienza renale cronica, il mantenimento della concentrazione di emoglobina non deve superare il limite superiore della concentrazione emoglobinica target consigliato al paragrafo 4.2.

In studi clinici, è stato osservato un rischio aumentato di decesso ed eventi cardiovascolari gravi quando sono stati somministrati agenti di stimolazione dell'eritropoiesi (ESA) allo scopo di raggiungere valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studi clinici controllati non hanno evidenziato vantaggi significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando la concentrazione emoglobinica viene aumentata oltre il livello necessario per controllare i sintomi dell'anemia e per evitare una trasfusione di sangue.

Ipertensione

La maggior parte dei pazienti con insufficienza renale cronica ha in corso una storia di ipertensione. I pazienti in trattamento con Dynepo possono manifestare aumento della pressione arteriosa o peggioramento della ipertensione esistente.

Pertanto, nei pazienti trattati con Dynepo, deve essere posta una attenzione particolare al frequente monitoraggio e controllo della pressione arteriosa.

La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata all'inizio e durante la terapia per evitare complicanze gravi come encefalopatia ipertensiva e complicanze correlate (crisi epilettiche, ictus).

Se dovessero presentarsi, queste reazioni richiedono l'immediata attenzione di un medico e cure mediche intensive. Si deve prestare particolare attenzione a mal di testa improvvisi, tipo emicrania, che possono costituirne un preavviso.

Aumenti della pressione arteriosa possono richiedere trattamento con antiipertensivi o aumenti di dosaggio in terapie antiipertensive pre-esistenti. Inoltre, si può considerare una riduzione della dose di Dynepo. Se i valori di pressione arteriosa rimangono elevati, può essere richiesta una sospensione temporanea della terapia con Dynepo.

Non appena l'ipertensione sarà tornata sotto controllo con una terapia più intensa, il trattamento con Dynepo deve essere ripreso ad un dosaggio ridotto.

Monitoraggio del ferro

Durante una terapia con Dynepo, si può sviluppare carenza di ferro, funzionale o assoluta. Questa rappresenta la causa più comune di risposta incompleta a una terapia con eritropoietina, pertanto, prima e durante la terapia con Dynepo, devono essere valutate le riserve di ferro del paziente, compresa la saturazione di transferrina e i valori di ferritina sierica.

La saturazione di transferrina deve essere almeno del 20% e il valore di ferritina almeno 100 ng/ml. Se la saturazione di transferrina diminuisce sotto il 20%, o se la ferritina diminuisce sotto i 100 ng/ml si deve somministrare ferro. In linea teorica quasi tutti i pazienti richiederebbero ferro supplementare per aumentare o mantenere la saturazione di transferrina e la ferritina a livelli che possano supportare adeguatamente l'eritropoiesi stimolata da Dynepo.

Deve essere controllata l'anemia, incluso un consulto da un ematologo, nei pazienti resistenti alla epoetina o in quelli con una risposta non adeguata al trattamento con 20.000 UI/settimana.

Nel caso di un paziente con ferro nella norma e risposta inadeguata alla terapia con Dynepo si devono valutare e, se del caso, trattare una o più delle situazioni seguenti:

- Infezioni/Infiammazioni
- Perdita di sangue occulta
- Iperparatiroidismo/Osteite fibrosa cistica
- Intossicazione da alluminio
- Emoglobinopatie come talassemia o anemia a cellule falciformi
- Carenze vitaminiche per esempio acido folico o vit. B12
- Emolisi
- Manifestazioni maligne come mieloma multiplo e sindrome mielodisplasica
- Malnutrizione.

Monitoraggio dei parametri di laboratorio

Si raccomanda di effettuare regolarmente una conta completa del sangue e delle piastrine.

I valori di emoglobina devono essere determinati una volta alla settimana fino a che si stabilizzino nell'intervallo di riferimento e sia stata definita la dose di mantenimento.

Dopo ogni aggiustamento della dose, anche l'emoglobina deve essere monitorata una volta alla settimana, fino a stabilizzazione nell'intervallo di riferimento.

In seguito i livelli di emoglobina devono essere monitorati a intervalli regolari.

I parametri chimici nel siero, inclusi creatinina e potassio, devono essere monitorati regolarmente durante la terapia con Dynepo.

Altri

Sebbene non osservati con Dynepo, ma poiché si possono sviluppare reazioni anafilattiche con eritropoietina, si raccomanda che la prima dose sia somministrata con la supervisione di un medico.

L'impiego di Dynepo in pazienti nefrosclerotici non ancora in dialisi deve essere deciso caso per caso, dato che un potenziale aggravarsi dell'insufficienza renale non può essere attribuita con certezza.

Durante l'emodialisi, può accadere che i pazienti trattati con Dynepo richiedano un trattamento anticoagulante potenziato per evitare la formazione di trombi nella deviazione artero-venosa.

L'utilizzo improprio di epoetina da parte di soggetti sani, può condurre ad un eccessivo aumento di emoglobina ed ematocrito. Questo può manifestarsi in associazione a complicazioni cardiovascolari con pericolo di vita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

Non sono stati riportati casi di interazioni durante il trattamento con Dynepo nel corso di studi clinici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a trarre conclusioni in merito agli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Il possibile rischio per l'uomo non è noto. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di un apporto supplementare di ferro nella madre, in caso di uso in gravidanza.

Allattamento: non si conosce se Dynepo viene escreto nel latte materno. Poiché molti composti vengono escreti nel latte materno, cautela deve essere adottata quando si somministra Dynepo alle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dynepo non ha, o solo in modo trascurabile, influenza sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 10% dei pazienti potrà manifestare una reazione avversa al medicinale. Le più comuni sono ipertensione, trombosi relativa alla via di accesso e mal di testa. L'esperienza clinica con le epoetine suggerisce che il rischio di ipertensione e trombosi può essere ridotto mediante titolazione della dose in modo da mantenere i livelli di emoglobina fra 10 e 12 g/dl.

La frequenza di eventi avversi riportata durante il trattamento con Dynepo viene illustrata nella seguente tabella. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<u>Sistema organico</u>	<u>Comune</u> (>1/100, <1/10)	<u>Non comune</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Raro</u> (>1/10.000, <1/1000)
Alterazioni del sangue e dell'apparato linfatico:		Policitemia Trombocitosi	
Disturbi del sistema nervoso:	Mal di testa		Convulsioni
Disturbi vascolari:	Ipertensione		
Disturbi gastrointestinali:		Diarrea Nausea	
Alterazioni della pelle e del tessuto sottocutaneo:		Prurito	
Disturbi generali e condizioni del sito di iniezione:	Trombosi relativa alla via di accesso	Dolore Reazione nel sito di iniezione (es. dolore, emorragia) Sindrome influenzale	

È stato osservato un incremento dei parametri chimici del siero, inclusi creatinina e potassio (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non è stata determinata la massima dose di epoetina delta che può essere somministrata senza danno in dose singola o multipla.

Il trattamento può determinare policitemia se emoglobina ed ematocrito non sono monitorati con cura e la dose non viene adattata correttamente.

Se si supera l'intervallo di riferimento consigliato, il trattamento con epoetina delta deve essere temporaneamente sospeso fino al rientro dei valori di emoglobina/ematocrito entro l'intervallo di riferimento.

Epoetina delta può in seguito essere somministrata nuovamente a dosaggio inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Se si dovesse verificare policitemia grave, si possono utilizzare i metodi convenzionali per la riduzione dell'emoglobina (flebotomia).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antianemico, codice ATC: B03XA.

L'eritropoietina è una glicoproteina che stimola la formazione di eritrociti da precursori di cellule staminali. Agisce come fattore stimolante la mitosi e ormone di differenziazione.

L'efficacia biologica di eritropoietina è stata dimostrata dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea in vari modelli animali in vivo (ratti e cani). Dopo somministrazione di epoetina delta il numero di eritrociti, i valori di emoglobina e il numero di reticolociti aumentano così come il grado di incorporazione di ⁵⁹Fe.

Durante gli studi clinici non vi sono state indicazioni dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti l'epoetina delta nell'uomo sulla base delle risposte cliniche.

Quando la somministrazione viene interrotta, i parametri eritropoietici tornano ai valori basali in un periodo da 1 a 3 mesi. La somministrazione sottocutanea determina un quadro di stimolazione eritropoietica simile a quello della somministrazione endovenosa.

Pazienti affetti da tumore

Dynepo non è indicato nel trattamento dell'anemia associata a tumore.

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali.

In cinque grandi studi controllati sull'epoetina alfa, beta e darbepoetina alfa sono stati esaminati i valori di sopravvivenza e la progressione del tumore in un totale di 2833 pazienti: quattro di questi studi erano studi controllati in doppio cieco con placebo ed uno era uno studio in aperto. In due degli studi sono stati reclutati pazienti sotto trattamento chemioterapico. I valori della concentrazione emoglobinica target in due studi erano >13 g/dl; negli altri tre studi la concentrazione era di 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non vi era differenza alcuna fra i valori di sopravvivenza complessiva nei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante ed i controlli. Nei quattro studi controllati con placebo i rapporti di rischio per la sopravvivenza complessiva oscillavano fra 1,25 e 2,47 in favore del gruppo di controllo. Questi studi hanno evidenziato un costante eccesso statisticamente significativo di mortalità non spiegabile in pazienti affetti da anemia associata a varie forme tumorali comuni a cui era stata somministrata eritropoietina umana rispetto ai controlli. Non è stato possibile spiegare adeguatamente il risultato complessivo dei valori di sopravvivenza negli studi clinici in base alle differenze di incidenza di trombosi e complicanze correlate emerse fra i pazienti che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante e quelli appartenenti al gruppo di controllo.

È stata inoltre condotta una revisione sistematica in oltre 9000 pazienti affetti da cancro partecipanti in 57 studi clinici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza complessivi ha prodotto una stima dell'*hazard ratio* di 1,08 in favore dei controlli (95% CI: 0,99, 1,18; 42 studi e 8167 pazienti). Un aumentato rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 studi clinici e 6769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante. Esistono pertanto prove coerenti che suggeriscono un possibile danno per pazienti affetti da tumore trattati con eritropoietina umana ricombinante. La portata di questi esiti sulla somministrazione di eritropoietina umana ricombinante in pazienti con tumore, trattati con chemioterapia, per raggiungere concentrazioni emoglobiniche inferiori a 13 g/dl, non è chiara perché nella revisione dei dati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche. Non sono state studiate la sopravvivenza e la progressione del tumore in pazienti con forme tumorali, trattati con Dynepo per anemia associata ad insufficienza renale cronica. Il grado di estensione con cui gli esiti osservati negli studi clinici discussi sopra possa applicarsi a questa popolazione di pazienti non è chiaro, considerando in particolare che i dosaggi somministrati nell'indicazione renale sono inferiori rispetto a quelli dell'indicazione di tumore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'eritropoietina, dopo somministrazione di epoetina delta, è stata studiata sia in volontari sani che in pazienti con insufficienza renale cronica.

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione uguaglia il volume ematico totale e i range vanno da 0,063 a 0,097 l/kg. L'emivita di eliminazione varia da 4,7 a 13,2 ore nei pazienti. L'emivita è approssimativamente del 50% più breve nei soggetti sani.

Concentrazioni misurabili di eritropoietina sono mantenute nel siero per almeno 24 h dopo la somministrazione di dosi variabili da 50 UI/kg a 300 UI/kg. L'esposizione all'eritropoietina dopo somministrazione di epoetina delta aumenta proporzionalmente in pazienti che ricevono dosi endovenose da 50 UI/kg a 300 UI/kg. Non è stato osservato accumulo di epoetina delta dopo somministrazioni ripetute tre volte a settimana per via endovenosa.

Il picco di concentrazione sierica per epoetina delta, somministrata sottocute, si ottiene tra le 8 e le 36 ore successive alla somministrazione. L'emivita di epoetina delta somministrata sottocute è prolungata se confrontata alla somministrazione endovenosa e varia tra le 27 e le 33 ore nei pazienti.

La biodisponibilità dell'epoetina delta somministrata sottocute varia tra il 26 e il 36%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su animali condotti sia con Dynepo che epoetina alfa in femmine gravide di ratto e coniglio non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, ma indicano effetti reversibili, correlati alla classe, sulla crescita e sull'ematopoiesi della prole.

Gli effetti in studi non clinici si osservavano solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione umana massima, conseguentemente sono di scarsa rilevanza per l'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Polisorbato 20

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerle al riparo dalla luce.

Le siringhe pre-riempite non aperte possono essere conservate fuori dal frigorifero, ma a temperatura inferiore a 25°C, per un singolo periodo massimo di 5 giorni. La data di scadenza modificata per la conservazione a temperatura inferiore a 25°C non deve superare la data di scadenza indicata ai sensi del periodo di validità di 24 mesi. Dopo 5 giorni di conservazione a temperatura inferiore a 25°C le siringhe pre-riempite devono essere eliminate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutile, ago in acciaio inox calibro 27 con cappuccio per l'ago in gomma naturale rigida e polistirene, pistone in polistirene e una protezione per l'ago.

Sono disponibili confezioni da 6 siringhe pre-riempite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Nella somministrazione sottocutanea, il sito di iniezione deve essere variato di volta in volta.

Ispezionare la siringa pre-riempita prima dell'uso. Usarla esclusivamente se la soluzione si presenta limpida, incolore e priva di particelle solide visibili, e inoltre se ha una consistenza acquosa.

Non agitare la siringa. Agitandola vigorosamente in modo prolungato si rischia di denaturare il principio attivo.

La siringa è pre-assemblata ed è dotata di una protezione per l'ago, per prevenire lesioni a causa dello stesso. Ciò non pregiudica il normale uso della siringa, che può essere ruotata all'interno del dispositivo. Somministrare il volume necessario. Quando l'iniezione è stata somministrata la protezione dell'ago ricopre quest'ultimo quando viene rilasciato lo stantuffo. Lasciar risalire la siringa in modo che l'ago sia completamente protetto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 18 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 8.000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 8.000 UI in 0,4 ml (10.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta. Epoetina delta viene prodotta da cellule umane (HT-1080) mediante tecnologia di attivazione genica. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

Limpida, incolore e di apparenza acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dynepo è indicato nel trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (CRF) in pazienti adulti. Può essere usato sia in pazienti in dialisi che in pazienti non in dialisi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Dynepo deve essere iniziato da medici aventi esperienza nel trattamento dell'anemia associata a CRF.

Il dosaggio di Dynepo deve essere adattato individualmente per mantenere i livelli di emoglobina entro l'intervallo di riferimento di 10-12 g/dl.

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare in base all'età, sesso e carico complessivo della malattia: si rende pertanto necessaria una valutazione medica del decorso e delle condizioni cliniche del singolo paziente. Dynepo deve essere somministrato per via sottocutanea o per via endovenosa per aumentare l'emoglobina ad un valore non superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'uso sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità fra i pazienti, si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina al di sotto o al di sopra dei livelli desiderati. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante la gestione della dose, prendendo in considerazione un intervallo target da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12g/dl (7,5mmol/l). Livelli continuati di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) devono essere evitati; sotto vengono riportate le linee guida per un corretto aggiustamento della dose quando si osservano valori di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) (vedere Gestione della Dose, nel paragrafo seguente).

Aumenti dei livelli emoglobinici superiori a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di quattro settimane devono essere evitati. Nell'evenienza di una tale condizione, deve essere effettuato come indicato un appropriato aggiustamento della dose.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare che venga usata la dose più bassa approvata di Dynepo in modo da fornire un adeguato controllo dei sintomi di anemia.

Gestione della dose

La dose iniziale, per somministrazione endovenosa, è 50 UI/kg tre volte alla settimana.
Se somministrata per via sottocutanea la dose iniziale è 50 UI/kg due volte alla settimana.

Non è necessario usare eritropoietina durante i primi tre mesi dopo l'inizio della dialisi peritoneale poiché spesso durante questo periodo si verifica un incremento dell'emoglobina.

Prima di adattare la dose, si deve attendere per un periodo sufficiente a stabilire la responsività del paziente al dosaggio di Dynepo.

A causa del tempo richiesto per l'eritropoiesi, possono trascorrere circa 4 settimane tra l'aggiustamento di una dose (inizio, aumento, decremento o sospensione) e una variazione significativa dei valori di emoglobina. Di conseguenza, l'aggiustamento della dose non deve essere effettuato più di una volta al mese, se non indicato clinicamente.

La dose deve essere diminuita del 25 % – 50 % oppure il trattamento temporaneamente sospeso e quindi reintrodotta ad un dosaggio inferiore se:

- l'emoglobina raggiunge valori ≥ 12 g/dl oppure
- il tasso di aumento di emoglobina è > 2 g/dl in un periodo di 4 settimane.

La dose deve essere aumentata del 25 % – 50 % se:

- i livelli emoglobinici cadono al di sotto di < 10 g/dl e
- il tasso di aumento di emoglobina è inferiore a 0,7 g/dl in un periodo di 4 settimane.

Somministrazione

Dynepo può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea. È possibile optare per l'auto-somministrazione sottocutanea dopo opportuna istruzione del paziente da parte di un professionista medico.

La dose settimanale di Dynepo è inferiore nel caso della somministrazione sottocutanea.

Nel caso di iniezioni sottocutanee, l'ago deve essere inserito fino in fondo, perpendicolarmente in una piega di pelle afferrata tra il pollice e l'indice, mantenendo la pelle tra le dita per tutta la durata dell'iniezione.

Gettare la siringa dopo l'iniziale uso singolo.

Popolazioni speciali

Dynepo non è indicato per la gestione dell'anemia associata al cancro..

Nessun aggiustamento di dose è richiesto nei pazienti anziani.

I pazienti affetti da sindrome falciforme e insufficienza renale, dove possibile, devono essere mantenuti ad una concentrazione totale di emoglobina tra 7 e 9 g/dl.

L'esperienza in ambito pediatrico è limitata.

A causa di una limitata esperienza con il medicinale, non è stato possibile stabilire efficacia e sicurezza di Dynepo in pazienti con insufficienza epatica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti affetti da insufficienza renale cronica, il mantenimento della concentrazione di emoglobina non deve superare il limite superiore della concentrazione emoglobinica target consigliato al paragrafo 4.2.

In studi clinici, è stato osservato un rischio aumentato di decesso ed eventi cardiovascolari gravi quando sono stati somministrati agenti di stimolazione dell'eritropoiesi (ESA) allo scopo di raggiungere valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studi clinici controllati non hanno evidenziato vantaggi significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando la concentrazione emoglobinica viene aumentata oltre il livello necessario per controllare i sintomi dell'anemia e per evitare una trasfusione di sangue.

Ipertensione

La maggior parte dei pazienti con insufficienza renale cronica ha in corso una storia di ipertensione. I pazienti in trattamento con Dynepo possono manifestare aumento della pressione arteriosa o peggioramento della ipertensione esistente.

Pertanto, nei pazienti trattati con Dynepo, deve essere posta una attenzione particolare al frequente monitoraggio e controllo della pressione arteriosa.

La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata all'inizio e durante la terapia per evitare complicanze gravi come encefalopatia ipertensiva e complicanze correlate (crisi epilettiche, ictus).

Se dovessero presentarsi, queste reazioni richiedono l'immediata attenzione di un medico e cure mediche intensive. Si deve prestare particolare attenzione a mal di testa improvvisi, tipo emicrania, che possono costituire un preavviso.

Aumenti della pressione arteriosa possono richiedere trattamento con antiipertensivi o aumenti di dosaggio in terapie antiipertensive pre-esistenti. Inoltre, si può considerare una riduzione della dose di Dynepo. Se i valori di pressione arteriosa rimangono elevati, può essere richiesta una sospensione temporanea della terapia con Dynepo.

Non appena l'ipertensione sarà tornata sotto controllo con una terapia più intensa, il trattamento con Dynepo deve essere ripreso ad un dosaggio ridotto.

Monitoraggio del ferro

Durante una terapia con Dynepo, si può sviluppare carenza di ferro, funzionale o assoluta. Questa rappresenta la causa più comune di risposta incompleta a una terapia con eritropoietina, pertanto, prima e durante la terapia con Dynepo, devono essere valutate le riserve di ferro del paziente, compresa la saturazione di transferrina e i valori di ferritina sierica.

La saturazione di transferrina deve essere almeno del 20% e il valore di ferritina almeno 100 ng/ml.

Se la saturazione di transferrina diminuisce sotto il 20%, o se la ferritina diminuisce sotto i 100 ng/ml si deve somministrare ferro. In linea teorica quasi tutti i pazienti richiederebbero ferro supplementare per aumentare o mantenere la saturazione di transferrina e la ferritina a livelli che possano supportare adeguatamente l'eritropoiesi stimolata da Dynepo.

Deve essere controllata l'anemia, incluso un consulto da un ematologo, nei pazienti resistenti alla epoetina o in quelli con una risposta non adeguata al trattamento con 20.000 UI/settimana.

Nel caso di un paziente con ferro nella norma e risposta inadeguata alla terapia con Dynepo si devono valutare e, se del caso, trattare una o più delle situazioni seguenti:

- Infezioni/Infiammazioni
- Perdita di sangue occulta
- Iperparatiroidismo/Osteite fibrosa cistica
- Intossicazione da alluminio
- Emoglobinopatie come talassemia o anemia a cellule falciformi
- Carenze vitaminiche per esempio acido folico o vit. B12
- Emolisi
- Manifestazioni maligne come mieloma multiplo e sindrome mielodisplasica
- Malnutrizione.

Monitoraggio dei parametri di laboratorio

Si raccomanda di effettuare regolarmente una conta completa del sangue e delle piastrine.

I valori di emoglobina devono essere determinati una volta alla settimana fino a che si stabilizzino nell'intervallo di riferimento e sia stata definita la dose di mantenimento.

Dopo ogni aggiustamento della dose, anche l'emoglobina deve essere monitorata una volta alla settimana, fino a stabilizzazione nell'intervallo di riferimento.

In seguito i livelli di emoglobina devono essere monitorati a intervalli regolari.

I parametri chimici nel siero, inclusi creatinina e potassio, devono essere monitorati regolarmente durante la terapia con Dynepo.

Altri

Sebbene non osservati con Dynepo, ma poiché si possono sviluppare reazioni anafilattiche con eritropoietina, si raccomanda che la prima dose sia somministrata con la supervisione di un medico.

L'impiego di Dynepo in pazienti nefrosclerotici non ancora in dialisi deve essere deciso caso per caso, dato che un potenziale aggravarsi dell'insufficienza renale non può essere attribuita con certezza.

Durante l'emodialisi, può accadere che i pazienti trattati con Dynepo richiedano un trattamento anticoagulante potenziato per evitare la formazione di trombi nella deviazione artero-venosa.

L'utilizzo improprio di epoetina da parte di soggetti sani, può condurre ad un eccessivo aumento di emoglobina ed ematocrito. Questo può manifestarsi in associazione a complicazioni cardiovascolari con pericolo di vita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

Non sono stati riportati casi di interazioni durante il trattamento con Dynepo nel corso di studi clinici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a trarre conclusioni in merito agli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Il possibile rischio per l'uomo non è noto. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di un apporto supplementare di ferro nella madre, in caso di uso in gravidanza.

Allattamento: non si conosce se Dynepo viene escreto nel latte materno. Poiché molti composti vengono escreti nel latte materno, cautela deve essere adottata quando si somministra Dynepo alle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dynepo non ha, o solo in modo trascurabile, influenza sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 10% dei pazienti potrà manifestare una reazione avversa al medicinale. Le più comuni sono ipertensione, trombosi relativa alla via di accesso e mal di testa. L'esperienza clinica con le epoetine suggerisce che il rischio di ipertensione e trombosi può essere ridotto mediante titolazione della dose in modo da mantenere i livelli di emoglobina fra 10 e 12 g/dl.

La frequenza di eventi avversi riportata durante il trattamento con Dynepo viene illustrata nella seguente tabella. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<u>Sistema organico</u>	<u>Comune</u> (>1/100, <1/10)	<u>Non comune</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Raro</u> (>1/10.000, <1/1000)
Alterazioni del sangue e dell'apparato linfatico:		Policitemia Trombocitosi	
Disturbi del sistema nervoso:	Mal di testa		Convulsioni
Disturbi vascolari:	Ipertensione		
Disturbi gastrointestinali:		Diarrea Nausea	
Alterazioni della pelle e del tessuto sottocutaneo:		Prurito	
Disturbi generali e condizioni del sito di iniezione:	Trombosi relativa alla via di accesso	Dolore Reazione nel sito di iniezione (es. dolore, emorragia) Sindrome influenzale	

È stato osservato un incremento dei parametri chimici del siero, inclusi creatinina e potassio (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non è stata determinata la massima dose di epoetina delta che può essere somministrata senza danno in dose singola o multipla.

Il trattamento può determinare policitemia se emoglobina ed ematocrito non sono monitorati con cura e la dose non viene adattata correttamente.

Se si supera l'intervallo di riferimento consigliato, il trattamento con epoetina delta deve essere temporaneamente sospeso fino al rientro dei valori di emoglobina/ematocrito entro l'intervallo di riferimento.

Epoetina delta può in seguito essere somministrata nuovamente a dosaggio inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Se si dovesse verificare policitemia grave, si possono utilizzare i metodi convenzionali per la riduzione dell'emoglobina (flebotomia).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antianemico, codice ATC: B03XA.

L'eritropoietina è una glicoproteina che stimola la formazione di eritrociti da precursori di cellule staminali. Agisce come fattore stimolante la mitosi e ormone di differenziazione.

L'efficacia biologica di eritropoietina è stata dimostrata dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea in vari modelli animali in vivo (ratti e cani). Dopo somministrazione di epoetina delta il numero di eritrociti, i valori di emoglobina e il numero di reticolociti aumentano così come il grado di incorporazione di ⁵⁹Fe.

Durante gli studi clinici non vi sono state indicazioni dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti l'epoetina delta nell'uomo sulla base delle risposte cliniche.

Quando la somministrazione viene interrotta, i parametri eritropoietici tornano ai valori basali in un periodo da 1 a 3 mesi. La somministrazione sottocutanea determina un quadro di stimolazione eritropoietica simile a quello della somministrazione endovenosa.

Pazienti affetti da tumore

Dynepo non è indicato nel trattamento dell'anemia associata a tumore.

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali.

In cinque grandi studi controllati sull'epoetina alfa, beta e darbepoetina alfa sono stati esaminati i valori di sopravvivenza e la progressione del tumore in un totale di 2833 pazienti: quattro di questi studi erano studi controllati in doppio cieco con placebo ed uno era uno studio in aperto. In due degli studi sono stati reclutati pazienti sotto trattamento chemioterapico. I valori della concentrazione emoglobinica target in due studi erano >13 g/dl; negli altri tre studi la concentrazione era di 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non vi era differenza alcuna fra i valori di sopravvivenza complessiva nei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante ed i controlli. Nei quattro studi controllati con placebo i rapporti di rischio per la sopravvivenza complessiva oscillavano fra 1,25 e 2,47 in favore del gruppo di controllo. Questi studi hanno evidenziato un costante eccesso statisticamente significativo di mortalità non spiegabile in pazienti affetti da anemia associata a varie forme tumorali comuni a cui era stata somministrata eritropoietina umana rispetto ai controlli. Non è stato possibile spiegare adeguatamente il risultato complessivo dei valori di sopravvivenza negli studi clinici in base alle differenze di incidenza di trombosi e complicanze correlate emerse fra i pazienti che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante e quelli appartenenti al gruppo di controllo.

È stata inoltre condotta una revisione sistematica in oltre 9000 pazienti affetti da cancro partecipanti in 57 studi clinici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza complessivi ha prodotto una stima dell'hazard ratio di 1,08 in favore dei controlli (95% CI: 0,99, 1,18; 42 studi e 8167 pazienti). Un aumentato rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 studi clinici e 6769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante. Esistono pertanto prove coerenti che suggeriscono un possibile danno per pazienti affetti da tumore trattati con eritropoietina umana ricombinante. La portata di questi esiti sulla somministrazione di eritropoietina umana ricombinante in pazienti con tumore, trattati con chemioterapia, per raggiungere concentrazioni emoglobiniche inferiori a 13 g/dl, non è chiara perché nella revisione dei dati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche. Non sono state studiate la sopravvivenza e la progressione del tumore in pazienti con forme tumorali, trattati con Dynepo per anemia associata ad insufficienza renale cronica. Il grado di estensione con cui gli esiti osservati negli studi clinici discussi sopra possa applicarsi a questa popolazione di pazienti non è chiaro, considerando in particolare che i dosaggi somministrati nell'indicazione renale sono inferiori rispetto a quelli dell'indicazione di tumore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'eritropoietina, dopo somministrazione di epoetina delta, è stata studiata sia in volontari sani che in pazienti con insufficienza renale cronica.

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione uguaglia il volume ematico totale e i range vanno da 0,063 a 0,097 l/kg. L'emivita di eliminazione varia da 4,7 a 13,2 ore nei pazienti. L'emivita è approssimativamente del 50% più breve nei soggetti sani.

Concentrazioni misurabili di eritropoietina sono mantenute nel siero per almeno 24 h dopo la somministrazione di dosi variabili da 50 UI/kg a 300 UI/kg. L'esposizione all'eritropoietina dopo somministrazione di epoetina delta aumenta proporzionalmente in pazienti che ricevono dosi endovenose da 50 UI/kg a 300 UI/kg. Non è stato osservato accumulo di epoetina delta dopo somministrazioni ripetute tre volte a settimana per via endovenosa.

Il picco di concentrazione sierica per epoetina delta, somministrata sottocute, si ottiene tra le 8 e le 36 ore successive alla somministrazione. L'emivita di epoetina delta somministrata sottocute è prolungata se confrontata alla somministrazione endovenosa e varia tra le 27 e le 33 ore nei pazienti.

La biodisponibilità dell'epoetina delta somministrata sottocute varia tra il 26 e il 36%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su animali condotti sia con Dynepo che epoetina alfa in femmine gravide di ratto e coniglio non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, ma indicano effetti reversibili, correlati alla classe, sulla crescita e sull'ematopoiesi della prole.

Gli effetti in studi non clinici si osservavano solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione umana massima, conseguentemente sono di scarsa rilevanza per l'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Polisorbato 20

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerle al riparo dalla luce.

Le siringhe pre-riempite non aperte possono essere conservate fuori dal frigorifero, ma a temperatura inferiore a 25°C, per un singolo periodo massimo di 5 giorni. La data di scadenza modificata per la conservazione a temperatura inferiore a 25°C non deve superare la data di scadenza indicata ai sensi del periodo di validità di 24 mesi. Dopo 5 giorni di conservazione a temperatura inferiore a 25°C le siringhe pre-riempite devono essere eliminate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutile, ago in acciaio inox calibro 27 con cappuccio per l'ago in gomma naturale rigida e polistirene, pistone in polistirene e una protezione per l'ago.

Sono disponibili confezioni da 6 siringhe pre-riempite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Nella somministrazione sottocutanea, il sito di iniezione deve essere variato di volta in volta.

Ispezionare la siringa pre-riempita prima dell'uso. Usarla esclusivamente se la soluzione si presenta limpida, incolore e priva di particelle solide visibili, e inoltre se ha una consistenza acquosa.

Non agitare la siringa. Agitandola vigorosamente in modo prolungato si rischia di denaturare il principio attivo.

La siringa è pre-assemblata ed è dotata di una protezione per l'ago, per prevenire lesioni a causa dello stesso. Ciò non pregiudica il normale uso della siringa, che può essere ruotata all'interno del dispositivo. Somministrare il volume necessario. Quando l'iniezione è stata somministrata la protezione dell'ago ricopre quest'ultimo quando viene rilasciato lo stantuffo. Lasciar risalire la siringa in modo che l'ago sia completamente protetto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 18 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europa dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 10.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 10.000 UI in 0,5 ml (20.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta. Epoetina delta viene prodotta da cellule umane (HT-1080) mediante tecnologia di attivazione genica. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

Limpida, incolore e di apparenza acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dynepo è indicato nel trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (CRF) in pazienti adulti. Può essere usato sia in pazienti in dialisi che in pazienti non in dialisi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Dynepo deve essere iniziato da medici aventi esperienza nel trattamento dell'anemia associata a CRF.

Il dosaggio di Dynepo deve essere adattato individualmente per mantenere i livelli di emoglobina entro l'intervallo di riferimento di 10-12 g/dl.

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare in base all'età, sesso e carico complessivo della malattia: si rende pertanto necessaria una valutazione medica del decorso e delle condizioni cliniche del singolo paziente. Dynepo deve essere somministrato per via sottocutanea o per via endovenosa per aumentare l'emoglobina ad un valore non superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'uso sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità fra i pazienti, si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina al di sotto o al di sopra dei livelli desiderati. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante la gestione della dose, prendendo in considerazione un intervallo target da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12g/dl (7,5mmol/l). Livelli continuati di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) devono essere evitati; sotto vengono riportate le linee guida per un corretto aggiustamento della dose quando si osservano valori di emoglobina superiori a 12g/dl (7,5mmol/l) (vedere Gestione della Dose, nel paragrafo seguente).

Aumenti dei livelli emoglobinici superiori a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di quattro settimane devono essere evitati. Nell'evenienza di una tale condizione, deve essere effettuato come indicato un appropriato aggiustamento della dose.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare che venga usata la dose più bassa approvata di Dynepo in modo da fornire un adeguato controllo dei sintomi di anemia.

Gestione della dose

La dose iniziale, per somministrazione endovenosa, è 50 UI/kg tre volte alla settimana.
Se somministrata per via sottocutanea la dose iniziale è 50 UI/kg due volte alla settimana.

Non è necessario usare eritropoietina durante i primi tre mesi dopo l'inizio della dialisi peritoneale poiché spesso durante questo periodo si verifica un incremento dell'emoglobina.

Prima di adattare la dose, si deve attendere per un periodo sufficiente a stabilire la responsività del paziente al dosaggio di Dynepo.

A causa del tempo richiesto per l'eritropoiesi, possono trascorrere circa 4 settimane tra l'aggiustamento di una dose (inizio, aumento, decremento o sospensione) e una variazione significativa dei valori di emoglobina. Di conseguenza, l'aggiustamento della dose non deve essere effettuato più di una volta al mese, se non indicato clinicamente.

La dose deve essere diminuita del 25 % – 50 % oppure il trattamento temporaneamente sospeso e quindi reintrodotta ad un dosaggio inferiore se:

- l'emoglobina raggiunge valori ≥ 12 g/dl oppure
- il tasso di aumento di emoglobina è > 2 g/dl in un periodo di 4 settimane.

La dose deve essere aumentata del 25 % – 50 % se:

- i livelli emoglobinici cadono al di sotto di < 10 g/dl e
- il tasso di aumento di emoglobina è inferiore a 0,7 g/dl in un periodo di 4 settimane.

Somministrazione

Dynepo può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea. È possibile optare per l'auto-somministrazione sottocutanea dopo opportuna istruzione del paziente da parte di un professionista medico.

La dose settimanale di Dynepo è inferiore nel caso della somministrazione sottocutanea.

Nel caso di iniezioni sottocutanee, l'ago deve essere inserito fino in fondo, perpendicolarmente in una piega di pelle afferrata tra il pollice e l'indice, mantenendo la pelle tra le dita per tutta la durata dell'iniezione.

Gettare la siringa dopo l'iniziale uso singolo.

Popolazioni speciali

Dynepo non è indicato per la gestione dell'anemia associata al cancro..

Nessun aggiustamento di dose è richiesto nei pazienti anziani.

I pazienti affetti da sindrome falciforme e insufficienza renale, dove possibile, devono essere mantenuti ad una concentrazione totale di emoglobina tra 7 e 9 g/dl.

L'esperienza in ambito pediatrico è limitata.

A causa di una limitata esperienza con il medicinale, non è stato possibile stabilire efficacia e sicurezza di Dynepo in pazienti con insufficienza epatica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti affetti da insufficienza renale cronica, il mantenimento della concentrazione di emoglobina non deve superare il limite superiore della concentrazione emoglobinica target consigliato al paragrafo 4.2.

In studi clinici, è stato osservato un rischio aumentato di decesso ed eventi cardiovascolari gravi quando sono stati somministrati agenti di stimolazione dell'eritropoiesi (ESA) allo scopo di raggiungere valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studi clinici controllati non hanno evidenziato vantaggi significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando la concentrazione emoglobinica viene aumentata oltre il livello necessario per controllare i sintomi dell'anemia e per evitare una trasfusione di sangue.

Ipertensione

La maggior parte dei pazienti con insufficienza renale cronica ha in corso una storia di ipertensione. I pazienti in trattamento con Dynepo possono manifestare aumento della pressione arteriosa o peggioramento della ipertensione esistente.

Pertanto, nei pazienti trattati con Dynepo, deve essere posta una attenzione particolare al frequente monitoraggio e controllo della pressione arteriosa.

La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata all'inizio e durante la terapia per evitare complicanze gravi come encefalopatia ipertensiva e complicanze correlate (crisi epilettiche, ictus).

Se dovessero presentarsi, queste reazioni richiedono l'immediata attenzione di un medico e cure mediche intensive. Si deve prestare particolare attenzione a mal di testa improvvisi, tipo emicrania, che possono costituirne un preavviso.

Aumenti della pressione arteriosa possono richiedere trattamento con antiipertensivi o aumenti di dosaggio in terapie antiipertensive pre-esistenti. Inoltre, si può considerare una riduzione della dose di Dynepo. Se i valori di pressione arteriosa rimangono elevati, può essere richiesta una sospensione temporanea della terapia con Dynepo.

Non appena l'ipertensione sarà tornata sotto controllo con una terapia più intensa, il trattamento con Dynepo deve essere ripreso ad un dosaggio ridotto.

Monitoraggio del ferro

Durante una terapia con Dynepo, si può sviluppare carenza di ferro, funzionale o assoluta. Questa rappresenta la causa più comune di risposta incompleta a una terapia con eritropoietina, pertanto, prima e durante la terapia con Dynepo, devono essere valutate le riserve di ferro del paziente, compresa la saturazione di transferrina e i valori di ferritina sierica.

La saturazione di transferrina deve essere almeno del 20% e il valore di ferritina almeno 100 ng/ml.

Se la saturazione di transferrina diminuisce sotto il 20%, o se la ferritina diminuisce sotto i 100 ng/ml si deve somministrare ferro. In linea teorica quasi tutti i pazienti richiederebbero ferro supplementare per aumentare o mantenere la saturazione di transferrina e la ferritina a livelli che possano supportare adeguatamente l'eritropoiesi stimolata da Dynepo.

Deve essere controllata l'anemia, incluso un consulto da un ematologo, nei pazienti resistenti alla epoetina o in quelli con una risposta non adeguata al trattamento con 20.000 UI/settimana.

Nel caso di un paziente con ferro nella norma e risposta inadeguata alla terapia con Dynepo si devono valutare e, se del caso, trattare una o più delle situazioni seguenti:

- Infezioni/Infiammazioni
- Perdita di sangue occulta
- Iperparatiroidismo/Osteite fibrosa cistica
- Intossicazione da alluminio
- Emoglobinopatie come talassemia o anemia a cellule falciformi
- Carenze vitaminiche per esempio acido folico o vit. B12
- Emolisi
- Manifestazioni maligne come mieloma multiplo e sindrome mielodisplasica
- Malnutrizione.

Monitoraggio dei parametri di laboratorio

Si raccomanda di effettuare regolarmente una conta completa del sangue e delle piastrine.

I valori di emoglobina devono essere determinati una volta alla settimana fino a che si stabilizzino nell'intervallo di riferimento e sia stata definita la dose di mantenimento.

Dopo ogni aggiustamento della dose, anche l'emoglobina deve essere monitorata una volta alla settimana, fino a stabilizzazione nell'intervallo di riferimento.

In seguito i livelli di emoglobina devono essere monitorati a intervalli regolari.

I parametri chimici nel siero, inclusi creatinina e potassio, devono essere monitorati regolarmente durante la terapia con Dynepo.

Altri

Sebbene non osservati con Dynepo, ma poiché si possono sviluppare reazioni anafilattiche con eritropoietina, si raccomanda che la prima dose sia somministrata con la supervisione di un medico.

L'impiego di Dynepo in pazienti nefrosclerotici non ancora in dialisi deve essere deciso caso per caso, dato che un potenziale aggravarsi dell'insufficienza renale non può essere attribuita con certezza.

Durante l'emodialisi, può accadere che i pazienti trattati con Dynepo richiedano un trattamento anticoagulante potenziato per evitare la formazione di trombi nella deviazione artero-venosa.

L'utilizzo improprio di epoetina da parte di soggetti sani, può condurre ad un eccessivo aumento di emoglobina ed ematocrito. Questo può manifestarsi in associazione a complicazioni cardiovascolari con pericolo di vita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

Non sono stati riportati casi di interazioni durante il trattamento con Dynepo nel corso di studi clinici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a trarre conclusioni in merito agli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Il possibile rischio per l'uomo non è noto. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di un apporto supplementare di ferro nella madre, in caso di uso in gravidanza.

Allattamento: non si conosce se Dynepo viene escreto nel latte materno. Poiché molti composti vengono escreti nel latte materno, cautela deve essere adottata quando si somministra Dynepo alle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dynepo non ha, o solo in modo trascurabile, influenza sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 10% dei pazienti potrà manifestare una reazione avversa al medicinale. Le più comuni sono ipertensione, trombosi relativa alla via di accesso e mal di testa. L'esperienza clinica con le epoetine suggerisce che il rischio di ipertensione e trombosi può essere ridotto mediante titolazione della dose in modo da mantenere i livelli di emoglobina fra 10 e 12 g/dl.

La frequenza di eventi avversi riportata durante il trattamento con Dynepo viene illustrata nella seguente tabella. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<u>Sistema organico</u>	<u>Comune</u> (>1/100, <1/10)	<u>Non comune</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Raro</u> (>1/10.000, <1/1000)
Alterazioni del sangue e dell'apparato linfatico:		Policitemia Trombocitosi	
Disturbi del sistema nervoso:	Mal di testa		Convulsioni
Disturbi vascolari:	Ipertensione		
Disturbi gastrointestinali:		Diarrea Nausea	
Alterazioni della pelle e del tessuto sottocutaneo:		Prurito	
Disturbi generali e condizioni del sito di iniezione:	Trombosi relativa alla via di accesso	Dolore Reazione nel sito di iniezione (es. dolore, emorragia) Sindrome influenzale	

È stato osservato un incremento dei parametri chimici del siero, inclusi creatinina e potassio (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non è stata determinata la massima dose di epoetina delta che può essere somministrata senza danno in dose singola o multipla.

Il trattamento può determinare policitemia se emoglobina ed ematocrito non sono monitorati con cura e la dose non viene adattata correttamente.

Se si supera l'intervallo di riferimento consigliato, il trattamento con epoetina delta deve essere temporaneamente sospeso fino al rientro dei valori di emoglobina/ematocrito entro l'intervallo di riferimento.

Epoetina delta può in seguito essere somministrata nuovamente a dosaggio inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Se si dovesse verificare policitemia grave, si possono utilizzare i metodi convenzionali per la riduzione dell'emoglobina (flebotomia).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antianemico, codice ATC: B03XA.

L'eritropoietina è una glicoproteina che stimola la formazione di eritrociti da precursori di cellule staminali. Agisce come fattore stimolante la mitosi e ormone di differenziazione.

L'efficacia biologica di eritropoietina è stata dimostrata dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea in vari modelli animali in vivo (ratti e cani). Dopo somministrazione di epoetina delta il numero di eritrociti, i valori di emoglobina e il numero di reticolociti aumentano così come il grado di incorporazione di ⁵⁹Fe.

Durante gli studi clinici non vi sono state indicazioni dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti l'epoetina delta nell'uomo sulla base delle risposte cliniche.

Quando la somministrazione viene interrotta, i parametri eritropoietici tornano ai valori basali in un periodo da 1 a 3 mesi. La somministrazione sottocutanea determina un quadro di stimolazione eritropoietica simile a quello della somministrazione endovenosa.

Pazienti affetti da tumore

Dynepo non è indicato nel trattamento dell'anemia associata a tumore.

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali.

In cinque grandi studi controllati sull'epoetina alfa, beta e darbepoetina alfa sono stati esaminati i valori di sopravvivenza e la progressione del tumore in un totale di 2833 pazienti: quattro di questi studi erano studi controllati in doppio cieco con placebo ed uno era uno studio in aperto. In due degli studi sono stati reclutati pazienti sotto trattamento chemioterapico. I valori della concentrazione emoglobinica target in due studi erano >13 g/dl; negli altri tre studi la concentrazione era di 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non vi era differenza alcuna fra i valori di sopravvivenza complessiva nei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante ed i controlli. Nei quattro studi controllati con placebo i rapporti di rischio per la sopravvivenza complessiva oscillavano fra 1,25 e 2,47 in favore del gruppo di controllo. Questi studi hanno evidenziato un costante eccesso statisticamente significativo di mortalità non spiegabile in pazienti affetti da anemia associata a varie forme tumorali comuni a cui era stata somministrata eritropoietina umana rispetto ai controlli. Non è stato possibile spiegare adeguatamente il risultato complessivo dei valori di sopravvivenza negli studi clinici in base alle differenze di incidenza di trombosi e complicanze correlate emerse fra i pazienti che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante e quelli appartenenti al gruppo di controllo.

È stata inoltre condotta una revisione sistematica in oltre 9000 pazienti affetti da cancro partecipanti in 57 studi clinici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza complessivi ha prodotto una stima dell'*hazard ratio* di 1,08 in favore dei controlli (95% CI: 0,99, 1,18; 42 studi e 8167 pazienti). Un aumentato rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 studi clinici e 6769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante. Esistono pertanto prove coerenti che suggeriscono un possibile danno per pazienti affetti da tumore trattati con eritropoietina umana ricombinante. La portata di questi esiti sulla somministrazione di eritropoietina umana ricombinante in pazienti con tumore, trattati con chemioterapia, per raggiungere concentrazioni emoglobiniche inferiori a 13 g/dl, non è chiara perché nella revisione dei dati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche. Non sono state studiate la sopravvivenza e la progressione del tumore in pazienti con forme tumorali, trattati con Dynepo per anemia associata ad insufficienza renale cronica. Il grado di estensione con cui gli esiti osservati negli studi clinici discussi sopra possa applicarsi a questa popolazione di pazienti non è chiaro, considerando in particolare che i dosaggi somministrati nell'indicazione renale sono inferiori rispetto a quelli dell'indicazione di tumore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'eritropoietina, dopo somministrazione di epoetina delta, è stata studiata sia in volontari sani che in pazienti con insufficienza renale cronica.

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione uguaglia il volume ematico totale e i range vanno da 0,063 a 0,097 l/kg. L'emivita di eliminazione varia da 4,7 a 13,2 ore nei pazienti. L'emivita è approssimativamente del 50% più breve nei soggetti sani.

Concentrazioni misurabili di eritropoietina sono mantenute nel siero per almeno 24 h dopo la somministrazione di dosi variabili da 50 UI/kg a 300 UI/kg. L'esposizione all'eritropoietina dopo somministrazione di epoetina delta aumenta proporzionalmente in pazienti che ricevono dosi endovenose da 50 UI/kg a 300 UI/kg. Non è stato osservato accumulo di epoetina delta dopo somministrazioni ripetute tre volte a settimana per via endovenosa.

Il picco di concentrazione sierica per epoetina delta, somministrata sottocute, si ottiene tra le 8 e le 36 ore successive alla somministrazione. L'emivita di epoetina delta somministrata sottocute è prolungata se confrontata alla somministrazione endovenosa e varia tra le 27 e le 33 ore nei pazienti.

La biodisponibilità dell'epoetina delta somministrata sottocute varia tra il 26 e il 36%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su animali condotti sia con Dynepo che epoetina alfa in femmine gravide di ratto e coniglio non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, ma indicano effetti reversibili, correlati alla classe, sulla crescita e sull'ematopoiesi della prole.

Gli effetti in studi non clinici si osservavano solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione umana massima, conseguentemente sono di scarsa rilevanza per l'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Polisorbato 20

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerle al riparo dalla luce.

Le siringhe pre-riempite non aperte possono essere conservate fuori dal frigorifero, ma a temperatura inferiore a 25°C, per un singolo periodo massimo di 5 giorni. La data di scadenza modificata per la conservazione a temperatura inferiore a 25°C non deve superare la data di scadenza indicata ai sensi del periodo di validità di 24 mesi. Dopo 5 giorni di conservazione a temperatura inferiore a 25°C le siringhe pre-riempite devono essere eliminate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutile, ago in acciaio inox calibro 27 con cappuccio per l'ago in gomma naturale rigida e polistirene, pistone in polistirene e una protezione per l'ago.

Sono disponibili confezioni da 6 siringhe pre-riempite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Nella somministrazione sottocutanea, il sito di iniezione deve essere variato di volta in volta.

Ispezionare la siringa pre-riempita prima dell'uso. Usarla esclusivamente se la soluzione si presenta limpida, incolore e priva di particelle solide visibili, e inoltre se ha una consistenza acquosa.

Non agitare la siringa. Agitandola vigorosamente in modo prolungato si rischia di denaturare il principio attivo.

La siringa è pre-assemblata ed è dotata di una protezione per l'ago, per prevenire lesioni a causa dello stesso. Ciò non pregiudica il normale uso della siringa, che può essere ruotata all'interno del dispositivo. Somministrare il volume necessario. Quando l'iniezione è stata somministrata la protezione dell'ago ricopre quest'ultimo quando viene rilasciato lo stantuffo. Lasciar risalire la siringa in modo che l'ago sia completamente protetto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 18 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

ALLEGATO II

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO
DEI LOTTI**

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna a eseguire gli studi e le attività di farmacovigilanza supplementari descritti nel Piano di farmacovigilanza.

Un piano di gestione dei rischi aggiornato deve essere presentato in conformità alle linee guida del Comitato per i Medicinali per uso Umano (CHMP) relative ai sistemi di gestione dei rischi per farmaci per uso umano, ad eccezione degli aggiornamenti di routine del piano di gestione dei rischi che devono essere presentati annualmente fino all'inizio del ciclo dei Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR) triennale.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 1.000 UI/0,5 ml
soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Epoetina delta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 1.000 UI in 0,5 ml (2.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio cloruro, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 0,5 ml di epoetina delta in siringa pre-riempita: confezione da 6 pezzi.

5. MODO E, OVE NECESSARIO, VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida e incolore. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Siringa monouso. Non utilizzare la soluzione rimanente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynepo 1000

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dynepo 1.000 UI/0,5 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

Exp

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA SIRINGA

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE**

Dynepo 1.000 UI/0,5 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta
EV/SC.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml (2.000 UI/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 2.000 UI/0,5 ml
soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Epoetina delta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 2.000 UI in 0,5 ml (4.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio cloruro, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 0,5ml di epoetina delta in siringa pre-riempita: confezione da 6 pezzi.

5. MODO E, OVE NECESSARIO, VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida e incolore. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Siringa monouso. Non utilizzare la soluzione rimanente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynepo 2000

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Dynepo 2.000 UI/0,5 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

Exp

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTE SIRINGA

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE**

Dynepo 2.000 UI/0,5 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta
EV/SC.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml (4.000 UI/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 3.000 UI/0,3 ml
soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Epoetina delta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 3.000 UI in 0,3 ml (10.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio cloruro, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 0,3 ml di epoetina delta in siringa pre-riempita: confezione da 6 pezzi.

5. MODO E, OVE NECESSARIO, VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida e incolore. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Siringa monouso. Non utilizzare la soluzione rimanente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynepo 3000

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dynepo 3.000 UI/0,3 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

Exp

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTE SIRINGA

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE**

Dynepo 3.000 UI/0,3 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta
EV/SC.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,3 ml (10.000 UI/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 4.000 UI/0,4 ml
soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Epoetina delta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 4.000 UI in 0,4 ml (10.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio cloruro, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 0,4 ml di epoetina delta in siringa pre-riempita: confezione da 6 pezzi.

5. MODO E, OVE NECESSARIO, VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida e incolore. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Siringa monouso. Non utilizzare la soluzione rimanente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynepo 4000

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dynepo 4.000 UI/0,4 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

Exp

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA SIRINGA

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE**

Dynepo 4.000 UI/0,4 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta
EV/SC.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,4 ml (10.000 UI/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dynepo 5.000 UI/0,5 ml
soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Epoetina delta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 5.000 UI in 0,5 ml (10.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio cloruro, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 0,5 ml di epoetina delta in siringa pre-riempita: confezione da 6 pezzi.

5. MODO E, OVE NECESSARIO, VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida e incolore. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Siringa monouso. Non utilizzare la soluzione rimanente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynepo 5000

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Dynepo 5.000 UI/0,5 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

Exp

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA SIRINGA

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE**

Dynepo 5.000 UI/0,5 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta
EV/SC.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml (10.000 UI/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dynepo 6.000 UI/0,3 ml
soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Epoetina delta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 6.000 UI in 0,3 ml (20.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio cloruro, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 0,3 ml di epoetina delta in siringa pre-riempita: confezione da 6 pezzi.

5. MODO E, OVE NECESSARIO, VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida e incolore. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE ECESSARIO

Siringa monouso. Non utilizzare la soluzione rimanente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynepo 6000

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Dynepo 6.000 UI/0,3 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

Exp

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA SIRINGA

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE**

Dynepo 6.000 UI/0,3 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta
EV/SC.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,3 ml (20.000 UI/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dynepo 8.000 UI/0,4 ml
soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Epoetina delta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 8.000 UI in 0,4 ml (20.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio cloruro, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 0,4 ml di epoetina delta in siringa pre-riempita: confezione da 6 pezzi.

5. MODO E, OVE NECESSARIO, VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida e incolore. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Siringa monouso. Non utilizzare la soluzione rimanente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynepo 8000

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Dynepo 8.000 UI/0,4 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

Exp

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA SIRINGA

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE**

Dynepo 8.000 UI/0,4 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta
EV/SC.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,4 ml (20.000 UI/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynepo 10.000 UI/0,5 ml
soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Epoetina delta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita contenente 10.000 UI in 0,5 ml (20.000 UI/ml) di principio attivo epoetina delta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio cloruro, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 0,5 ml di epoetina delta in siringa pre-riempita: confezione da 6 pezzi.

5. MODO E, OVE NECESSARIO, VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida e incolore. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Conservare le siringhe nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Siringa monouso. Non utilizzare la soluzione rimanente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/211/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynepo 10000

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dynepo 10.000 UI/0,5 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

Exp

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA SIRINGA

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE**

Dynepo 10.000 UI/0,5 ml
Soluzione iniettabile
Epoetina delta
EV/SC.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml (20.000 UI/ml)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Dynepo 1.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Dynepo 2.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Dynepo 3.000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Dynepo 4.000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Dynepo 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Dynepo 6.000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Dynepo 8.000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Dynepo 10.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Epoetina delta

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Dynepo e a che cosa serve
2. Prima di prendere Dynepo
3. Come prendere Dynepo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dynepo
6. Altre informazioni.

1. CHE COS'E' DYNEPO E A CHE COSA SERVE

L'epoetina delta è una eritropoietina umana prodotta con un processo tecnologico detto "attivazione genica", che impiega una linea cellulare umana.

Epoetina delta è un ormone che stimola la produzione dei globuli rossi nel midollo osseo. I globuli rossi sono molto importanti poiché contengono emoglobina, una proteina che trasporta ossigeno all'interno del corpo.

Dynepo è usato per il trattamento dei sintomi di anemia (che comprende stanchezza, debolezza e affanno) associata a insufficienza renale grave in pazienti adulti. L'anemia è una malattia del sangue caratterizzata da una diminuzione dei globuli rossi. Dynepo può essere usato sia in pazienti in dialisi (una tecnica di purificazione del sangue) sia in pazienti non in dialisi.

2. PRIMA DI PRENDERE DYNEPO

Non prenda Dynepo

- Se è allergico (ipersensibile) a epoetina delta o a qualsiasi altro eccipiente di Dynepo
- Se ha difficoltà a tenere sotto controllo la pressione arteriosa.

Faccia particolare attenzione con Dynepo

Il medico controllerà accuratamente il livello di concentrazione della sua emoglobina per mantenerla all'interno dell'intervallo stabilito di 10 – 12 g/dl e potrebbe pertanto essere necessario modificare il suo dosaggio di Dynepo. A volte i suoi valori di emoglobina potrebbero andare oltre o al di sotto dei valori consigliati. Il medico controllerà il suo dosaggio in modo che la concentrazione di emoglobina non vada oltre i 12 g/dl perché ciò potrebbe essere associato a grave rischio di eventi cardiovascolari (es. attacco cardiaco).

La sua pressione arteriosa deve essere controllata spesso, prima e durante il trattamento con Dynepo. Se la pressione aumenta, il medico le potrà prescrivere medicinali che riducono la sua pressione arteriosa o aumentano il dosaggio del farmaco che lei sta già usando per diminuire la pressione. Può essere necessario ridurre la dose di Dynepo o interrompere il trattamento per un breve periodo.

Se accusa un forte mal di testa, mal di testa con fitte tipo emicrania o crisi, deve recarsi subito dal medico. Potrebbe trattarsi di una conseguenza di un sensibile aumento della pressione arteriosa.

Durante il trattamento con Dynepo il medico le misurerà il livello di ferro ematico e potrà prescriverle un trattamento supplementare di ferro.

Il medico monitorerà i livelli di diversi componenti chimici del sangue inclusi: creatinina e potassio.

Durante la dialisi, spesso è richiesto un aumento di dose del trattamento anticoagulante perché il numero maggiore di globuli rossi nel sangue può causare ostruzione dei tubi di dialisi.

Dynepo non è adatto ai pazienti con età inferiore ai 18 anni, nè ai pazienti con problemi ai reni o al fegato.

Dynepo non deve essere utilizzato da soggetti sani. In questo caso possono verificarsi reazioni gravi, a volte letali, che interessano cuore e vasi del sangue.

Dynepo non è approvato per l'uso in pazienti con cancro.

Assunzione di altri medicinali

Informi il medico o farmacista se sta assumendo o se ha preso recentemente qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Tuttavia, finora non sono state riportate interazioni con altri medicinali durante il trattamento con Dynepo.

Assunzione di Dynepo con cibi e bevande

Cibi e bevande non hanno alcun effetto su Dynepo.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico se aspetta un bambino o se sta allattando o se pensa di rimanere incinta.

Il medico valuterà quale sia il migliore trattamento per lei durante la gravidanza.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

3. COME PRENDERE DYNEPO

Il medico dovrà essere esperto nel trattamento dell'insufficienza renale e nell'uso dell'eritropoietina.

La sua prima dose verrà data sotto la supervisione di un medico poiché, in rari casi, si sono manifestate reazioni di tipo allergico.

Dynepo può essere somministrato per via endovenosa (in una vena) o sottocutanea (sottopelle). In pazienti non in emodialisi, in cui l'accesso endovenoso non è prontamente disponibile, Dynepo è di solito somministrato per via sottocutanea.

In tal caso, il sito di iniezione deve essere cambiato di volta in volta.

La sua dose di Dynepo sarà determinata dal medico e aggiustata caso per caso secondo il bisogno.

Il medico deve mantenere il suo livello di emoglobina entro l'intervallo stabilito di 10-12 g/dl. A volte i suoi valori di emoglobina potrebbero andare oltre o al di sotto dei valori consigliati. Tuttavia la sua concentrazione di emoglobina non deve essere costantemente superiore ai 12 g/dl. Lei verrà attentamente

tenuto sotto controllo per assicurare che venga utilizzata la dose di Dynepo più bassa per mantenere un adeguato controllo dei suoi sintomi di anemia.

Prenda sempre Dynepo seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

La dose iniziale è di solito 50 UI/kg tre volte la settimana se somministrato per via endovenosa o 50 UI/kg due volte la settimana se somministrato sottocute.

La dose di mantenimento sarà pertanto decisa dal medico per mantenere i suoi livelli di emoglobina nell'intervallo di riferimento.

Soprattutto a causa del tempo che occorre per la produzione di nuovi globuli rossi, può trascorrere anche un intervallo di circa 4 settimane per osservare miglioramento dell'anemia.

Il medico non farà modifiche al suo dosaggio più frequentemente di una volta al mese.

Dopo ogni cambiamento di dose, dovrà sottoporsi a frequenti esami del sangue (una volta alla settimana) fino a che il livello di emoglobina non raggiunge il valore desiderato. Da quel momento i livelli di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

La terapia con Dynepo è solitamente a lungo termine.

Se prende più Dynepo di quanto deve

Dynepo può essere prescritto in un intervallo di dosi molto ampio. Se accidentalmente assume una dose troppo elevata, si rivolga al medico. Potrebbe essere necessario monitorare il sangue.

Se si dimentica di prendere Dynepo

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza. Prenda la dose successiva alla solita ora.

Se interrompe il trattamento con Dynepo

Non interrompa l'assunzione di Dynepo senza discutere le implicazioni con il medico o il farmacista.

Auto-iniezione di Dynepo

Il medico potrebbe decidere che nel suo caso è preferibile l'auto-iniezione di Dynepo. Il medico o l'infermiere le mostrerà come praticare l'auto-iniezione. Non si inietti il farmaco senza prima aver ricevuto istruzioni in merito.

Per informazioni su come effettuare l'iniezione, leggere attentamente le istruzioni alla fine di questo foglio illustrativo.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Dynepo può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non riportato in questo foglio, informi il medico o farmacista.

Gli effetti indesiderati osservati più comunemente (in più di 1 paziente su 100 e in meno di 1 paziente su 10) con Dynepo sono:

- innalzamento della pressione arteriosa. Anche pazienti con pressione arteriosa normale possono avere un innalzamento marcato della pressione arteriosa e ipertensioni esistenti possono peggiorare (Vedi paragrafo 2. Prima di prendere Dynepo).
- se lei è in emodialisi potrà avere il blocco dei tubi di dialisi a mano a mano che l'anemia migliora (aumento dei globuli rossi). Un aumento di dose del trattamento anticoagulante è frequentemente richiesto per impedire il blocco dei tubi.
- mal di testa.

Altri effetti indesiderati che si manifestano non comunemente (in più di un paziente su 1000 e in meno di 1 paziente su 100) inclusi prurito, dolore, reazione al sito di iniezione (come indolenzimento e sanguinamento), sindrome influenzale, diarrea, nausea.
Raramente sono state segnalate convulsioni (meno di 1 paziente su 1000).

Dynepo può anche causare modifiche nella composizione del suo sangue. Questo include un incremento nel numero dei globuli rossi e nel numero delle piastrine.
Potrebbero verificarsi anche modifiche chimiche del suo sangue inclusi un aumento dei livelli di creatinina e potassio.

5. COME CONSERVARE DYNEPO

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usare dopo la data di scadenza indicata sul cartone e sull'etichetta della siringa dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce. Non congelare.

Le siringhe pre-riempite non aperte possono essere conservate fuori dal frigorifero, ma a temperatura inferiore a 25°C, per un singolo periodo massimo di 5 giorni. Il periodo di 5 giorni non deve superare la data di scadenza indicata sulla confezione e sull'etichetta della siringa dopo "EXP". Dopo 5 giorni di conservazione a temperatura inferiore a 25°C le siringhe pre-riempite devono essere eliminate.

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sull'etichetta della siringa.

La soluzione è limpida, incolore e di apparenza acquosa o presenta particelle non visibili all'interno. Non utilizzare se la soluzione è torbida o presenta particelle visibili.
Non agitare la siringa prima dell'uso.

Eliminare la siringa dopo il primo uso.

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al proprio farmacista come smaltire medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Dynepo

- Il principio attivo è l'epoetina delta; 0,5 ml di soluzione contengono 1.000 UI (unità internazionali) (2.000 UI/ml), 0,5 ml di soluzione contengono 2.000 UI (4.000 UI/ml), 0,3 ml di soluzione contengono 3.000 UI (10.000 UI/ml), 0,4 ml di soluzione contengono 4.000 UI (10.000 UI/ml), 0,5 ml di soluzione contengono 5.000 UI (10.000 UI/ml), 0,3 ml di soluzione contengono 6.000 UI (20.000 UI/ml), 0,4 ml di soluzione contengono 8.000 UI (20.000 UI/ml), o 0,5 ml di soluzione contengono 10.000 UI (20.000 UI/ml) di epoetina delta.
- Gli eccipienti di Dynepo sono sodio fosfato monobasico (monoidrato), sodio fosfato dibasico (eptaidrato), polisorbato 20, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

Dynepo contiene meno di 1mmol of sodio (23 mg) per dose (praticamente è privo di sodio).

Descrizione dell'aspetto di Dynepo e contenuto della confezione

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

Il dosaggio della soluzione è:

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

Sono disponibili confezioni di 6 siringhe pre-riempite.

Dynepo è una soluzione limpida, incolore e di apparenza acquosa per iniezioni contenente epoetina delta.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Dynepo è Shire Pharmaceutical Contracts Ltd., Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8 EP, Regno Unito.

Il produttore è Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Svezia.

Per ulteriori informazioni su Dynepo, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien,

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

Luxembourg/Luxemburg

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

**България/ Česká Republika/ Danmark/ Eesti/
Ελλάδα/ Ireland/ Ísland/ Κύπρος/ Latvija/
Lietuva/ Magyarország/ Malta/ Nederland/
Norge/ Österreich/ Polska/ Slovenija/
România/ Slovenská Republika/ Suomi/
Sverige/United Kingdom**

France

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

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

Deutschland

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

Portugal

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

España

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

Italia

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

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Informazioni su come auto-iniettarsi il farmaco

Questo paragrafo contiene informazioni su come autosomministrarsi un'iniezione di Dynepo. È importante che non si auto-inietti il farmaco se non ha ricevuto istruzioni da parte del medico o dell'infermiere. Dynepo è fornito provvisto di un copriago per la protezione personale; il medico o l'infermiere le mostrerà come usarlo. Se ha dei dubbi o desidera chiarimenti su come praticare l'iniezione, si rivolga al medico o all'infermiere.

Come procedere all'auto-iniezione del farmaco

È necessario somministrarsi due volte alla settimana un'iniezione nel tessuto sotto la pelle, nota come iniezione sottocutanea. La dose di Dynepo può variare a seconda del peso e della risposta individuale al trattamento. Il medico o l'infermiere le comunicherà quanto Dynepo deve assumere e con quale frequenza iniettarlo.

Articoli necessari

Per somministrarsi un'iniezione sottocutanea è necessaria una nuova siringa pre-riempita di Dynepo provvista di copriago.

Cosa si deve fare prima della somministrazione dell'iniezione sottocutanea di Dynepo

1. Estrarre dal frigorifero la siringa pre-riempita di Dynepo.
2. Non agitare la siringa pre-riempita.
3. Controllare che sia la dose corretta prescritta dal medico.
4. Controllare la data di scadenza sull'etichetta della siringa pre-riempita (EXP:). Non utilizzare il medicinale se la data è successiva all'ultimo giorno del mese indicato.
5. Controllare l'aspetto di Dynepo. Deve essere limpido. Non utilizzare il medicinale se appare torbido e se presenta particelle.
6. Per un'iniezione più confortevole, lasciare la siringa pre-riempita a riposo per 30 minuti in modo che raggiunga la temperatura ambiente, oppure impugnarla delicatamente per alcuni minuti. **Non** scaldare Dynepo in alcun altro modo (per esempio non scaldarlo nel microonde o immergendolo in acqua calda).
7. **Non** rimuovere la copertura dalla siringa fino al momento di praticare l'iniezione.
8. **Lavarsi accuratamente le mani.**

Collocare tutto il necessario (la siringa pre-riempita di Dynepo a portata di mano) in un luogo comodo e ben illuminato.

Come preparare l'iniezione di Dynepo

Prima di iniettare Dynepo è necessario procedere come segue:

1. Afferrare lateralmente il dispositivo contenente la siringa e rimuovere delicatamente la copertura in plastica e la protezione in gomma dall'ago, senza ruotarle. Estrarle tirando. Non toccare l'ago né premere il pistone.
2. È possibile che vi sia una bollicina d'aria nella siringa pre-riempita. Non è necessario rimuovere la bollicina prima dell'iniezione. L'iniezione della soluzione contenente la bollicina d'aria è sicura.
3. È ora possibile utilizzare la siringa pre-riempita.

Dove si deve praticare l'iniezione

I punti più adatti per l'iniezione sono:

- la parte alta della coscia.
- l'addome, ad eccezione dell'area attorno all'ombelico.

Cambiare il punto di iniezione ogni volta, in modo da non rendere dolorante tale area. Se l'iniezione è praticata da un'altra persona, è possibile utilizzare la parte posteriore delle braccia.

Come somministrare l'iniezione

1. Pulire la pella e quindi pizzicarla con pollice e indice, senza stringere.
2. Inserire completamente l'ago nella cute, come dimostrato dal medico o dall'infermiere.
3. Ritrarre leggermente il pistone per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se nella siringa compare sangue, estrarre l'ago e inserirlo in un altro punto.
4. Premere lo stantuffo in modo lento e regolare, impugnando il corpo della siringa e continuando a tenere sollevata la pelle.
5. Assicurarsi di iniettare solo la quantità prescritta dal medico o dall'infermiere.
6. Dopo aver iniettato il liquido, estrarre l'ago e rilasciare la pelle.
7. Rilasciare lo stantuffo lasciando risalire la siringa all'interno del dispositivo in modo che l'ago sia completamente protetto.
8. Usare le siringhe solamente una volta.

Promemoria

In caso di problemi non esiti a rivolgersi al medico per consigli e assistenza.

Smaltimento delle siringhe utilizzate

La siringa di Dynepo è dotata di protezione per l'ago per prevenire lesioni da puntura dopo l'uso, pertanto non sono necessarie precauzioni particolari per lo smaltimento.